

UNIVERSITE DE CAEN

FACULTE DE MEDECINE

Année 1975

N° 255

THESE POUR LE
DOCTORAT EN MEDECINE
(Diplôme d'Etat)

par

MONSIEUR DE LAHAYE PATRICK
NÉ LE 6 MAI 1947 A NEUILLY S/SEINE

Présentée et soutenue publiquement le :

3 DEC. 1975

TITRE DE LA THESE :

CONTRIBUTION A L'ETUDE DES HYPOPLASIES
DES VOIES BILIAIRES INTRA HEPATIQUES

Président : Mr le Docteur GUIHARD, Professeur.

Année 1975

N°

THESE POUR LE
DOCTORAT EN MEDECINE
(Diplôme d'Etat)

par

Monsieur D E L A H A Y E PATRICK

né le 6 mai 1947 à NEUILLY SUR SEINE

présentée et soutenue publiquement le

TITRE DE LA THESE :

CONTRIBUTION A L'ETUDE DES HYPOPLASIES
DES VOIES BILIAIRES INTRA HEPATIQUES

Président : Mr le Docteur GUIHARD, Professeur.



PROFESSEURS

EVARD	Clinique chirurgicale A
FABRE	Physiologie
FERNANDEZ	Physique médicale
FOUCAULT	Pathologie expérimentale
GUIHARD	Pédiatrie
LACROIX	Clinique et pathologie chirurgicale B
LEMENAGER	Clinique médicale A
LEVY	Clinique obstétricale
LHIRONDEL Jean	Clinique médicale infantile
MOREL Claude	Bactériologie, Virologie
MORIN	Séméiologie médicale
OLIVIER	Clinique médicale B
PHELINE	Anatomie
POULAIN	Médecine opératoire
ROUSSELOT	Anatomie pathologique
SAVINI	Pharmacologie
VALLA	Médecine générale et thérapeutique
VILLEY	Clinique médicale C

PROFESSEURS SANS CHAIRE

DROSDOWSKY	Biochimie médicale
IZARD	Histologie et embryologie
POILPRE	Psychiatrie
THERET	Histologie et embryologie
THOMAS	Hématologie
VENEZIA	Pédiatrie-génétique

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

ADAM	Neuro-chirurgie
AUBRIOT	Orthopédie, traumatologie
BAZIN	Thérapeutique, réanimation médicale
BEUVE-MERY	Médecine interne
BEZARD	Chirurgie générale
DAVERNE	Electro-radiologie
DENIZET	Radiobiologie
DESCHAMPS	Dermatologie
GAUBERTI	Médecine préventive et santé publique, Hygiène
GIGNOUX	Chirurgie générale
HOUTTEVILLE	Neurochirurgie
LECACHEUX	Maladies infectieuses
LECHEVALIER	Neurologie
LECOQ	Ophtalmologie
LEYHARIE	Biochimie médicale
LOYAU	Rhumatologie
MANDARD	Anatomie pathologique
MOREL Pierre	Psychiatrie d'adultes
MOULIN	Pharmacologie
MULLER	Gynécologie, obstétrique
POTIER J.C.	Médecine expérimentale
POTTIER M.	Physiologie
QUESNEL	Anesthésiologie
VERWAERDE	Thérapeutique
ABBATUCCI	Radiologie (Maître de conférences associé).

A MON FILS

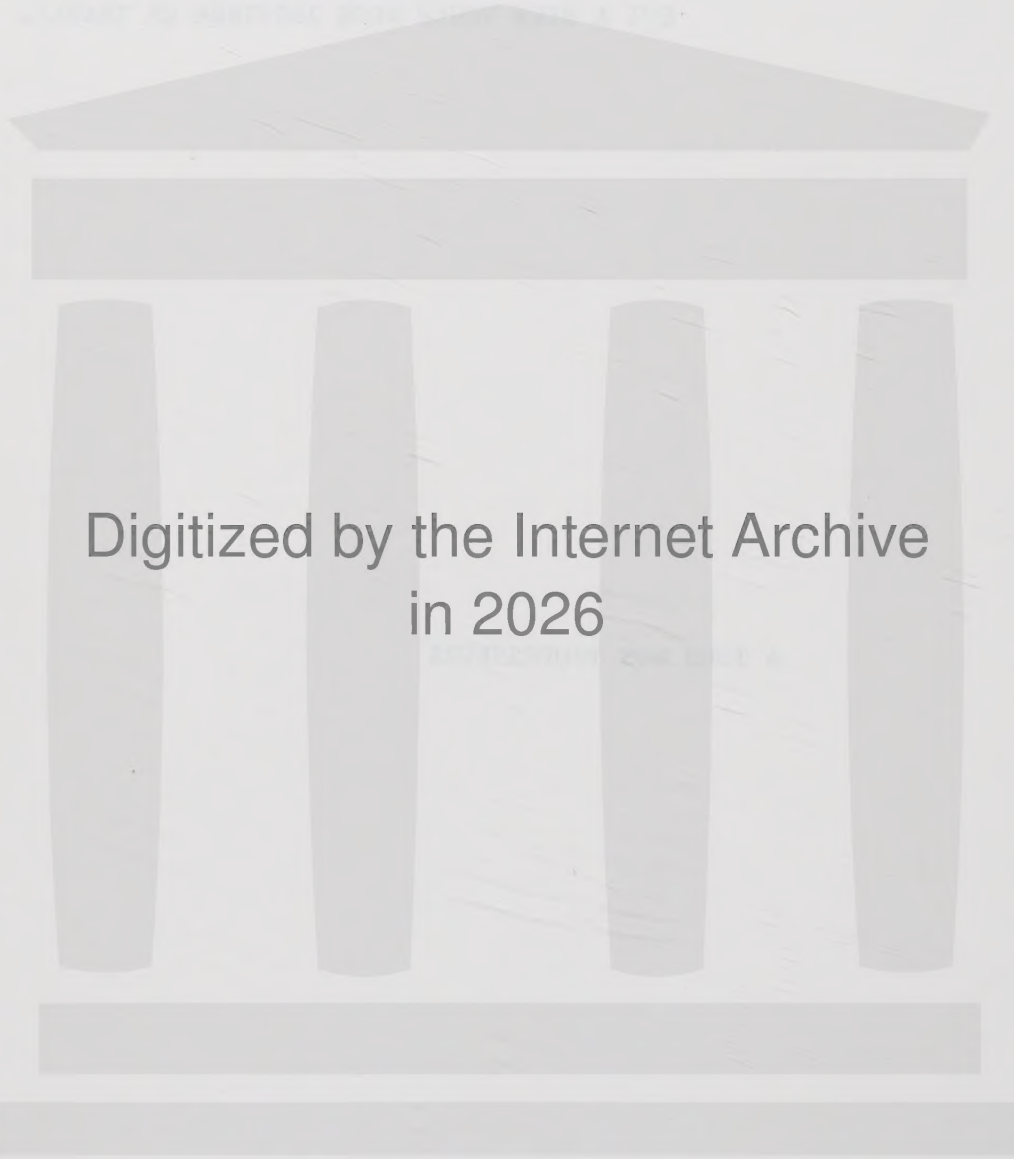
A MA FEMME

A MES PARENTS ET BEAUX PARENTS

A MONSIEUR LE PROFESSEUR G U I H A R D

QUI A BIEN VOULU NOUS INSPIRER CE TRAVAIL

A TOUS NOS PROFESSEURS



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41550818_0022

INTRODUCTION

L'absence des voies biliaires intra hépatiques de l'enfant et du nourrisson, entraîne une cholostase chronique dont le diagnostic étiologique repose essentiellement sur l'étude anatomopathologique.

Malgré sa grande rareté, le syndrome a fait l'objet d'un nombre important de travaux fort bien documentés qui permettent, de nos jours, un diagnostic rapide et une attitude thérapeutique encourageante.

C'est à DAHL-IVERSEN et GORMSEN (50) en 1943, puis SACREZ (45) en 1946 que nous devons les premières descriptions d'absence des voies biliaires intra hépatiques (VBIH) avec voies biliaires extra hépatiques normales (VBEH). Puis en 1952 MAC-MAHON et THANNHAUSER rapportent deux observations d'absence des VBIH appelée communément depuis syndrome de MAC-MAHON congénital.

Par la suite F. MOYSON et J. RICHARD (43) en 1953, SASSKORTSAK (64) en 1956, HAASL et DOBBS. RH (24) en 1958 en précisent le niveau d'atteinte anatomique et confirment l'existence d'atrésies " partielles " des VBIH.

THOMASSIN, en 1967, réunit dans une étude synthétique 109 observations publiées depuis 1865 et 20 cas personnels dont 9 présentent une anomalie associée de la voie biliaire extra hépatique.

Enfin, D. ALAGILLE et ses collaborateurs exposent à partir de 15 observations (de 1956 à 1975) un ensemble homogène de caractères cliniques permettant une reconnaissance facile du syndrome d'hypoplasie des VBIH parmi les autres variétés de cholostase.

Dans la première partie de ce travail, nous nous proposons d'exposer 5 observations d'atrésie des voies biliaires intra hépatiques. L'une d'entre elles n'a pas reçu de confirmation histologique, mais ses caractéristiques cliniques et biologiques lui permettent d'entrer dans le cadre de cet exposé.

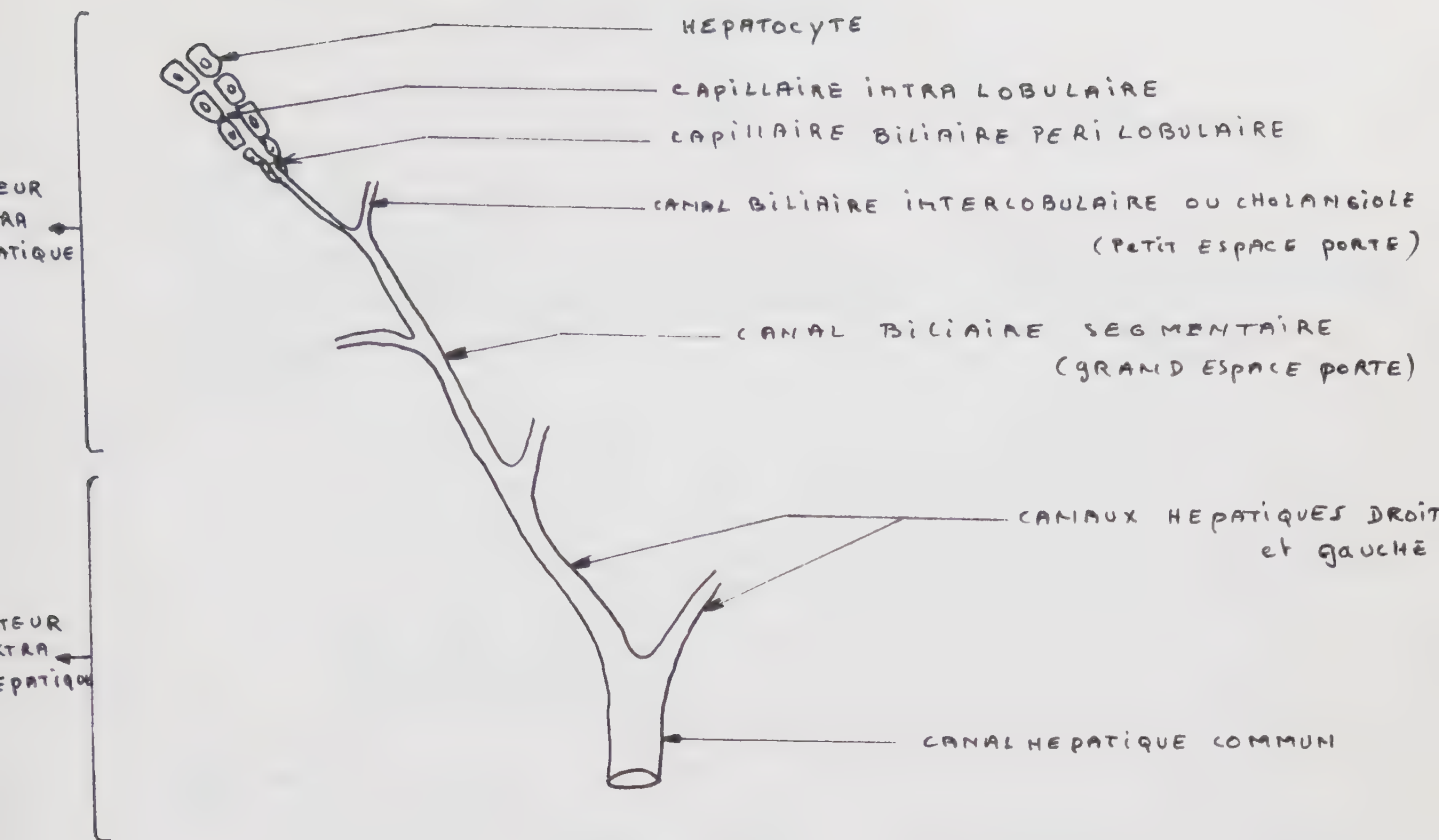
Dans la seconde partie, nous essaierons d'analyser les principaux caractères cliniques, biologiques et anatomopathologiques de ce syndrome en nous rapportant aux observations de la littérature.

BREF RAPPEL ANATOMIQUE

L'unité fonctionnelle hépatique est le lobule formé d'hépatocytes rangés en travées de REMACK. Entre chaque cellule se trouvent des capillaires biliaires. Les canaux biliaires péri lobulaires drainent les capillaires et acheminent la bile vers les petits espaces portes où se trouvent les canaux inter lobulaires ou cholangioles.

La convergence de ces canaux inter lobulaires forme, au niveau des grands espaces portes, les canaux biliaires sous lobulaires, puis segmentaires qui se jettent ensuite dans les canaux hépatiques, droit et gauche. La limite de la zone intra hépatique se situe au niveau de ces grands espaces portes ou zone glissonnienne.

Le schéma suivant rend compte de la structure de l'arbre biliaire établi selon ALBOT (62).



NOTIONS D'EMBRYOLOGIE

Il nous paraît intéressant d'évoquer ici les principales théories de l'embryogénèse du foie et des voies biliaires, compte tenu du nombre d'arguments en faveur d'une origine congénitale de l'atrésie des VBIH.

C'est au cours de la troisième semaine de vie embryonnaire que naît à partir de l'entoderme de l'intestin primitif le diverticule hépatique. Cette ébauche va se développer dans deux directions :

- l'une caudale donnant la vésicule et le canal cystique.
- l'autre antérieure et céphalique dont les cordons cellulaires vont coloniser le mésogastre antérieur (Septum transversum)

Classiquement, on admet que le parenchyme hépatique, ainsi que les canaux excréteurs dérivent de cette seule et même ébauche.

Pour WILSON (1950) les éléments mésenchymateux de la masse hépatique sont fournis par le Septum transversum lui-même. Les canaux intra hépatiques seront formés secondairement par différenciation des cellules hépatiques induites par le mésenchyme périportal. Ce processus de formation des canaux hépatiques se poursuivrait tout au long de la vie intra utérine.

HAMAR (1913) admet que les canaux inter lobulaires proviennent bien de l'ébauche primitive, mais pense que seuls les canaux péri lobulaires seraient induits par les cellules hépatiques et se mettraient secondairement en communication avec les canaux inter lobulaires.

Ceci explique, pour certains auteurs (43), que dans l'hypothèse d'une foetopathie, il persiste des canaux péri lobulaires, alors que les canaux inter lobulaires sont atrésiés.

RESUME DE NOS OBSERVATIONS

OBSERVATION N° I

Thierry âgé de II ans est adressé pour un prurit tenace, apparemment isolé et existant depuis son plus jeune âge.

Antécédents :

- Il est le cinquième enfant d'une famille de 5.
 - Le père est bien portant, mais ses 2 parents ont des antécédents cardiaques dont la nature reste imprécise.
 - La mère est bien portante et n'a jamais eu d'hépatite virale.
 - Thierry est né à terme, par le siège. La grossesse s'est déroulée normalement; le poids de naissance est de 3 Kg. Il n'y a pas eu de réanimation.
 - Le développement psychomoteur est normal. Il tient assis à 5 mois, marche à 18 mois.
- Actuellement, le retard est évalué à I an.

Histoire de la maladie :

A l'âge de 3 semaines apparaît un ictère intense et prolongé avec prurit. Cet ictère est spontanément résolutif et aucune étiologie n'est reconnue à cette époque.

Depuis cet épisode ictérique, il persiste un prurit, et l'absence d'autres signes fait évoquer une origine neuropathique.

A l'âge de II ans il est hospitalisé à FLERS où l'aspect particulier de sa peau et les lésions interdigitales de type hyperkératosique font évoquer une affection cutanée et amènent à pratiquer une biopsie. La bilirubinémie est à cette époque à 7 mg/l.

A la suite de l'anesthésie générale pour biopsie, le prurit va s'intensifier. La bilirubine est à 16 mg/l. L'enfant est alors hospitalisé à CAEN.

Outre un important retard staturo pondéral,

- à II ans et 2 mois, il pèse 25 Kg 400 (-I,5 DS)
et mesure 126 cm (- 2 DS)

- Il présente un aspect physique particulier :

Le nez est mince et busqué, la racine est large avec bourrelet adénoïdien. Les fentes palpébrales ont une obliquité anti mongoloïde. Il n'y a pas de sourcils. La lèvre supérieure est petite, la voûte palatine ogivale, les dents sont mal implantées mais ne présentent pas d'anomalie de l'émail. Les oreilles sont décollées, les cheveux implantés bas, le crâne est surmonté d'une crête osseuse sagittale. La peau est sèche, sans ichtyose, d'aspect sale. Il n'y a pas de xanthome ni de lésion de grattage. On note d'autre part une dépression thoracique médiane, un écartement anormal des mamelons. Les mains sont trapues avec des doigts boudinés, une clinodactylie du 5ème doigt.

L'examen révèle la présence d'une hépatomégalie discrète débordant de deux travers de doigt le rebord costal, sans signes d'hypertension portale ni splénomégalie. Les selles et les urines sont de couleur normale.

On note d'autre part la présence d'un souffle protosystolique de base irradiant dans le dos et à droite, évoquant une sténose pulmonaire. La radiographie du thorax, le phonocardiogramme et l'E.C.G. confirmeront par la suite la sténose.

Le reste de l'examen somatique est normal: notamment, les testicules sont de taille et de consistance normales. Il n'y a pas de signes cliniques de rachitisme. Les radiographies du squelette ne montrent pas d'altération osseuse.

Les Examens Biologiques :

Ils mettent en évidence un syndrome de cholostase :

- cholestérol total : 3,01 g/l
- lipides totaux : 8,80 g/l
- Triglycérides : 1,19 g/l
- Des phosphatases alcalines à 756 μ u/ml pour une calcémie à 93 mg/l
- On note une augmentation des γ glutamyl transeptidases ; qui sont à 320 U et des 5' nucléotidases à 36 U.
- La bilirubine totale reste constamment inférieure à 9 mg/l

Par ailleurs le TP est à 100 %

L'épreuve de MYSCAROLI à la BSP montre une rétention
à 30 % à 15 minutes
40 % à 45 minutes

Le proteinogramme : les protides sont à 80 g/l avec 47 % d'albumine
 α_1 : 5 % , α_2 : 11 % , β : 16 % , γ : 22 %

La recherche d'anticorps anti tissus, anti mitochondries et anti muscles lisses sont négatives.

Il en est de même pour la recherche d'antigène australia.

La cholangiographie IV montre un cholédoque d'aspect filiforme et une vésicule en bissac.

La ponction biopsie à l'aiguille ramène un parenchyme hépatique d'aspect normal.

Une laparotomie exploratrice est alors pratiquée :

Elle montre un foie de consistance ferme, de couleur normale, présentant de nombreuses anomalies de forme et en particulier des scissures segmentaires sur les deux lobes.

La vésicule est bilobée. Il existe une très volumineuse adénopathie le long de l'artère hépatique commune.

La cholangiographie per opératoire objective une voie biliaire principale fine, mais un bon passage du produit de contraste dans le duodénum. On ne peut injecter les voies biliaires intra hépatiques malgré le clampage du pédicule.

Une biopsie large du parenchyme hépatique est effectuée tandis qu'on laisse en place une sonde extériorisée en cholécystostomie.

L'étude histologique des fragments de tissus montre que l'architecture du foie est normale, sans fibrose portale. Par contre, dans aucun des plans de coupe pratiqués, il n'a été identifié de canaux biliaires dans les espaces portes.

Le parenchyme présente par ailleurs une très discrète stéatose micro vacuolaire, mais sans aucun signe de surcharge biliaire.

EVOLUTION :

Au décours de l'intervention, on assiste à la disparition du prurit, ainsi qu'à l'amélioration des signes biologiques de rétention.

- cholestérol : 1,92 g/l
- phosphatases alcalines : 58 U
- γ glutamyl transpeptidases : 40 U
- 5' nucléotidases : 23 U

Le drainage biliaire externe fournit 20 à 50 cc de bile par jour. Le temps d'élimination de la BSP étant de 15 minutes (normales 10 à 20 minutes).

Par ailleurs, l'enfant reçoit dans le but d'atténuer son prurit de la cholestyramine. (QUESTRAN)

C'est au bout de 8 semaines de drainage que le prurit réapparaît. Il n'y a toujours pas d'ictère, les selles et les urines sont de couleur normale. Il n'y a toujours ni hépatomégalie ni splénomégalie.

Les signes biologiques de cholostase réapparaissent :

- cholestérol : 2,70 g/l
- phosphatases alcalines : 235 U

L'enfant est alors confié au Pr ALAGILLE qui conseille une anastomose cholocysto jéjunale (P. Bismuth). Les suites opératoires sont simples et l'on assiste une nouvelle fois à la régression du prurit malgré la persistance des signes biologiques de rétention.

Après 10 mois d'évolution, l'amélioration post opératoire semble se confirmer. Il n'y a pas d'ictère, les selles et les urines sont de couleur normale. Le prurit reste très discret, mais l'enfant doit encore recevoir 12 g de QUESTRAN.

Les examens biologiques sont stabilisés :

- phosphatases alcalines : 1064 U
- cholestérol total : 2,6 g/l
- lipides totaux : 7,8 g/l
- BSP rétention : 26,4 % à 15 minutes
22 % à 45 minutes

OBSERVATION N° 2 :

Valérie.

Antécédents :

- Il s'agit d'un premier enfant. La grossesse s'est déroulée sans incident. Il n'y a pas eu de prise médicamenteuse ni de contact infectieux

L'accouchement a eu lieu à terme et l'enfant n'a pas été réanimé.

Poids de naissance : 3 Kg 250

- Le père et la mère sont en bonne santé.
- Il n'y a pas de consanguinité, pas de malformation, ou d'anomalie dans la famille.

Histoire de la maladie :

Elle débute au 5ème jour de vie, par l'apparition d'un ictère avec selles décolorées et urines foncées. Cet ictère persiste de façon intermittente jusqu'à son hospitalisation à l'âge de 2 mois et demi.

A l'examen, il existe une hépatomégalie débordant de deux travers de doigt le rebord costal.

Le retard staturo pondéral est discret :

Poids : 4 Kg 300 (- 1,5 DS)

Taille : 55 cm (- 1 ds)

Sur le plan biologique :

Il existe quelques signes de cholostase :

- bilirubine: - totale : 23,1 mg/l
- - conjuguée : 15,9 mg/l
- cholestérol : - total : 2,64 g/l Rapport $\frac{T}{E} = 0,74$
- - estérifié : 1,96 g/l
- absence de stercobilinogène dans les selles
- présence de sels et pigments biliaires dans les urines.
- le test d'excrétion du rose bengale marqué montre une excrétion fécale de 34 % sur 72 heures.

Par ailleurs,

- les réactions de floculation sont faiblement positives.
- les transaminases sont à 35 U
- l'étude du complexe prothrombique :
 - facteur V à 70 %
 - facteur II à 38 % et 65 % après vitamine KI
 - facteurs VII et X à 100 % après vitamine KI
- protides totaux : 81 g/l, dont 56 % d'albumine pas d'augmentation des α_2 ou γ globulines
- les recherches sérologiques : BW, Toxoplasmose, rubéole et inclusions cytomégaliqes sont négatives.

La ponction biopsie hépatique ne permet pas de conclure à un diagnostic précis ; il n'existe en effet qu'une fibrose portale modérée, non inflammatoire avec quelques canaux en périphérie. Les hépatocytes sont normaux.

Devant la persistance des signes cliniques et biologiques de cholostase, l'exploration chirurgicale des voies biliaires est décidée.

L'enfant est alors âgé de 7 mois, pèse 5 Kg 500 (-2,5 DS) et mesure 60 cm (-3 DS).

Compte rendu opératoire : (Pr BORDE)

Le foie est discrètement augmenté de volume, sans anomalie de forme, de consistance normale. La vésicule est d'aspect normal contenant de la bile. La cholangiographie per opératoire permet de s'assurer de l'intégrité de la voie biliaire principale.

Une biopsie large est pratiquée sur chaque lobe hépatique tandis qu'on laisse en place une sonde de cholécystostomie. Celle ci donnera de façon régulière 5 à 25 ml de bile par 24 heures.

L'étude histologique des fragments de biopsie (Pr LAUMONIER) rend compte d'un aspect de cholangiomatose malformative des espaces portes. Le parenchyme hépatique est lobulé par une réaction mésenchymateuse très intense. Les cloisons se disposent en étoiles à partir des espaces portes. Elles sont caractérisées par une sclérose jeune dans laquelle apparaissent d'assez nombreux canaux biliaires pseudo adénomateux. Dans les espaces principaux les canaux sont peu développés.

Les suites opératoires sont simples et l'enfant reçoit 5 mg de CORTANCYL par jour. Au cours des trois mois qui suivent l'intervention, on assiste à une disparition de l'ictère et à une amélioration de l'état général malgré la persistance de l'hépatomégalie et des signes biologiques de rétention. Un traitement par la cholestyramine (Cuemid) est entrepris.

Au cours de l'année suivante, l'ictère réapparaît, l'appétit s'altère, à nouveau les selles sont décolorées et les urines foncées. Les signes biologiques de cholestase s'accroissent ainsi que le retard staturo pondéral : à l'âge de 23 mois, l'enfant pèse 9 Kg 300 (- 2 DS) et mesure 75 cm (-3 DS). Le foie est gros et dur. Une lame d'ascite apparaît. Il n'y a ni splénomégalie, ni circulation collatérale.

La bilirubine atteint 70 mg/l, les lipides sont à 22 g/l et le cholestérol à 6,76 g/l. Les phosphatases alcalines étant à 400 U

Sur les conseils du Pr ALAGILLE, on décide une cholécysto-jejunosomie qui sera effectuée par le Pr BORDE.

La biopsie hépatique pratiquée à cette occasion révèle une évolution nette vers la cirrhose biliaire (Pr LAUMONIER). Il existe de larges bandes de fibrose portale, très denses, épaisses, pauvrement inflammatoires. Il est difficile d'y retrouver la silhouette de quelques canalicules biliaires. L'aspect adénomateux des voies biliaires intra hépatiques retrouvé lors de la première biopsie a totalement disparu. Les voies biliaires sont complètement étouffées par la sclérose.

Dans les suites immédiates de l'opération, on note une amélioration de l'état général avec reprise de l'appétit. Le prurit a disparu, mais l'ictère persiste.

La bilirubine est à 122 mg/l. La rétention cholestéro lipidique est moins sévère :

- lipides totaux : 17,10 g/l
- cholestérol total : 3,30 g/l

Les selles restent décolorées et les urines foncées.

Au cours des mois suivants, l'enfant est réhospitalisé à plusieurs reprises pour des épisodes infectieux à répétition :

- à CAEN en premier lieu où l'on découvre une otite purulente bilatérale. Mais l'évolution traînante du syndrome infectieux fait craindre une endocardite d'Osler en raison de l'apparition d'un souffle systolique. Quelques semaines plus tard, elle est à nouveau traitée pour une infection urinaire à protéus.

Puis l'enfant est réhospitalisé à PARIS dans le service du Pr ALAGILLE pour des clochers fébriles, alors que l'ictère fonce, l'état général s'altère, l'hépatomégalie s'est accentuée.

Le bilan hépatique montre alors :

- Une exagération considérable de la rétention : la bilirubine : 510 mg/l
- l'apparition d'une insuffisance hépato cellulaire avec un rapport d'estérification du cholestérol effondré : 0,45 , une chute du taux des lipides, une positivation dissociée des tests de floculation :

Hanger + + + , Kunkel zinc : 23 ; Thymol : I7

Un mois plus tard, l'enfant est âgé de 3 ans, pèse 10 Kg 400 (-2,5 DS), mesure 77 cm (-4,5 DS).

L'ictère est intense, le foie est gros et dur, l'abdomen ballonné avec une lame d'ascite.

Il existe une amyotrophie intense et une ostéoporose impressionnante avec affaissement vertébral en D6.

L'enfant va décéder dans un tableau de décompensation oedémato ascitique et hémorragique avec ictère majeur et insuffisance hépato cellulaire.

Il existe d'autre part une infection généralisée, une anémie, des troubles hydro électrolytiques, un foyer pulmonaire, des lésions oculaires avec panophtalmie et du pus dans la chambre antérieure de l'oeil droit.

OBSERVATION N ° 3

Emmanuel, le frère de Valérie, est hospitalisé à l'âge de 13 jours pour un ictère de type rétionnel.

Antécédents :

- il s'agit d'un deuxième enfant. La grossesse s'est déroulée sans incident : ni ictère, ni contagie infectieux, ni prise de médicaments.

- Le poids de naissance est de 3 Kg 850.

- Il n'y a pas eu de réanimation.

Histoire de la maladie :

C'est à l'âge de 4 jours qu'apparaît un ictère d'intensité progressivement croissante avec urines foncées et selles décolorées. L'ictère persiste et l'enfant est hospitalisé à 13 jours.

L'examen met en évidence une hépatomégalie modérée, sans splénomégalie, un discret souffle systolique pouvant évoquer une sténose pulmonaire. Par ailleurs, l'examen est normal.

Sur le plan biologique :

Il existe un syndrome de rétention biliaire avec :

- bilirubine totale : 80 mg/l dont 68 mg/l de bilirubine conjuguée.
- présence de sels et pigments biliaires dans les urines

une rétention cholestéro lipidique :

- cholestérol total ; 2,80 g/l
- lipides totaux : 6,40 g/l

D'autre part,

- Les phosphatases alcalines sont 10,8 U
- La recherche de stercobiline est négative
- L'épreuve au rose bengale marqué montre une excrétion de 4,4 % en 48 heures
- Les transaminases SGOT : 90 U
SGPT : 150 U
- TP : 98 % après vitamine KI . Facteur V : 100 %
- L'hémogramme est normal en dehors d'une hyperplaquettose à 600 000/MM³
- La recherche d'antigène australia est négative chez l'enfant ainsi que chez les parents.

Les radiographies du squelette et du thorax ne révèlent aucune anomalie osseuse ni signe de rachitisme.

Un essai thérapeutique par CORTANCYL (10 mg) et SORBITOL (2 g) est tenté, mais l'ictère va persister ainsi que les signes biologiques de rétention. On assiste à une stagnation pondérale.

On décide alors de pratiquer une laparotomie exploratrice (Pr BORDE).

Le bord inférieur du foie présente quelques lobulations anormales. La vésicule est vide et malformée (vésicule en Y). La cholangiographie per opératoire montre que le produit de contraste passe facilement dans le duodénum. La voie biliaire principale est de calibre réduit mais perméable. On laisse en place une sonde de cholécystostomie après biopsie hépatique.

L'examen des fragments de biopsie révèle que le parenchyme hépatique possède une silhouette d'ensemble bien conservée, mais l'aspect des espaces portes est anormal par la rareté du feutrage conjonctif, mais surtout par l'absence, dans près de la moitié d'entre eux, de toute formation biliaire identifiable.

Lorsqu'ils existent, les canaux biliaires sont anormalement petits et leur lumière est dépourvue de bile.

D'autre part, il existe d'importants phénomènes de rétention biliaire faits de thrombi biliaires. Les hépatocytes présentent d'importantes lésions de génératives avec clarification du cytoplasme, dégénérescence nucléaire et balonisation dans certains cas. De même, de nombreux petits foyers inflammatoires composés de polynucléaires éosinophiles apparaissent au contact des cellules nécrosées.

Dans les suites opératoires :

L'ictère semble régresser avec reprise de la courbe pondérale. Il n'y a pas d'hépatomégalie, mais les urines restent foncées et les selles décolorées. Les signes biologiques de rétention persistent :

- bilirubine totale : 72 mg/l
- Cholestérol total : 3,90 g/l
- lipides totaux : 9,35 g
- phosphatases alcalines : 8,5 UB

Par ailleurs, le TP est à 89 % après vitamine KI.

La corticothérapie est arrêtée et le traitement comporte alors du QUESTRAN (16 g/J) et du SORBITOL (2 g).

Malgré une reprise staturo pondérale satisfaisante, l'évolution clinique et biologique va se faire vers l'aggravation progressive.

Le drainage biliaire externe ne donne pratiquement pas de bile.

Six semaines après l'intervention, l'enfant a 3 mois et pèse 4 Kg 800. L'ictère cholostatique persiste inchangé.

A 5 mois, apparaît une hépatomégalie ferme débordant le rebord costale de deux travers de doigts.

Biologiquement :

- cholestérol : 3,50 g
- lipides totaux : 9,68 g/l
- TP après Vitamine KI : 63 %
- Facteur V supérieur à 100 %

A l'âge de 10 mois, soit 8 mois et demi après l'intervention, l'enfant est hospitalisé dans le service du Pr ALAGILLE.

- Il est eutrophique : Poids : 10 Kg 350
- Taille : 70 cm

- L'ictère persiste avec selles décolorées et urines foncées. Le foie déborde de 6 cm sur la ligne mammelonnaire. Sa consistance est ferme, la face antérieure lisse, le bord inférieur mince et tranchant.
- On note la présence d'une splénomégalie débordant de 6 cm sur le plus grand diamètre. L'abdomen est météorisé avec présence d'une lame d'ascite. Il n'est pas observé de syndrome dysmorphique, ni de signe de rachitisme. Les radiographies de squelette sont normales.

Du point de vue biologique :

La rétention pigmentaire est intense, la bilirubine est à 390 mg/l. Mais la chute du cholestérol (1,20 g/l) et des lipides (3,30 g/l) est très évocatrice d'une déchéance hépatocellulaire grave, le TP étant à 31 % .

D'autre part les phosphatases alcalines sont à 115 UB, les transaminases à 54 mU/ml et les tests de floculation se positivent.

Très vite, l'état de l'enfant va se dégrader et le décès survient à l'âge d'un an dans un tableau de décompensation cirrhotique et de septicémie à *Perfringens*.

OBSERVATION N ° 4 :

Christian est hospitalisé à l'âge de 8 ans pour un prurit persistant avec ictère.

Antécédents :

- La grossesse et l'accouchement se déroulent sans incident.
- Il est le 5ème enfant d'une famille de 6.
Le premier enfant présente dès la naissance un ictère lié probablement à une incompatibilité Rhésus. Il décède à l'âge de 14 mois dans un tableau de cirrhose avec ictère et splénomégalie. Son poids étant alors de 7 Kg.
Une soeur, la 6ème enfant fait l'objet de notre observation n° 5.

Histoire de la maladie :

A l'âge de 6 ans apparaît un prurit d'intensité croissante et ne cédant pas au traitement symptomatique.

Progressivement, l'ictère apparaît accompagné d'urines foncées et de selles décolorées.

On note un léger amaigrissement, mais l'appétit est conservé.

A l'examen, on trouve de nombreuses lésions de grattage partiellement surinfectées. Le foie est augmenté de volume, débordant de deux travers de doigt, de consistance ferme. Le pôle inférieur de la rate est perçu sous les fausses côtes. Le reste de l'examen clinique est normal.

Il n'existe pas de retard staturo pondéral :

Poids : 24 Kg ; Taille : 1 m 22

Il n'y a pas de signe de rachitisme, ni d'altération osseuse à la radiographie.

Sur le plan biologique :

Il existe une cholostase avec :

- bilirubine totale : 119 mg dont 65 mg de conjuguée.
- présence de sels et pigments biliaires dans les urines.
- absence de bile aux différents tubages duodénaux.
- lipides totaux : 8,70 g/l
- cholestérol total : 3,20 g/l
- phosphatases alcalines : 8,64 UB

Par ailleurs,

- les transaminases sont à 75,6 mU/ml
- les tests de flocculation sont normaux
- le TP est à 80 %
- l'hémogramme est normal
- l'épreuve de galactosurie provoquée normale.

La ponction biopsie hépatique montre une cholostase d'une exceptionnelle intensité, de type intra lobulaire. Il n'y a pas d'altération cellulaire. Des canalicules biliaires sont retrouvés affaissés. On ne peut préciser si leur nombre est normal. Le diagnostic d'hypoplasie des voies biliaires intra hépatiques est probable. (Pr NEZELOF)

Par la suite aucune amélioration clinique ou biologique n'est notée sous traitement corticoïde (Triamcinolone à la dose de 2 mg/Kg) .

Une laparotomie exploratrice est pratiquée un mois plus tard. (Dr LAUBRY)

Le foie apparaît augmenté de volume, de couleur brun acajou.

La vésicule est d'aspect normal et contient de la bile.

Le cholédoque, dans sa portion sous pancréatique semble filiforme.

Il existe cependant un passage du produit de contraste dans le duodénum, alors que l'on ne peut injecter les voies biliaires intra hépatiques.

Une dérivation externe par cholécystostomie est mise en place après biopsie du parenchyme.

L'étude des fragments de biopsie montre des lésions comparables à celles constatées lors de la ponction biopsie. On note une importante cholostase de distribution essentiellement centro lobulaire. Seuls quelques gros canalicules biliaires sont repérables. Il n'existe pas de phénomènes inflammatoires, ni d'altération hépato cellulaire.

En revoyant les coupes 11 ans plus tard, le Pr NEZELOF confirme le diagnostic d'atrésie partielle des voies biliaires intra hépatiques.

Les suites opératoires immédiates sont catastrophiques. Le drain vésiculaire ne donne que quelques centimètres cubes de bile.

L'enfant décède 4 jours après l'intervention.

OBSERVATION N ° 5 :

Catherine est le 6ème enfant d'une famille de 6.

L'un des frères, Christian, fait l'objet de notre observation n° 4, dans laquelle nous étudions les antécédents familiaux.

La grossesse et l'accouchement se sont déroulés sans incident.

Il n'y a pas d'incompatibilité sanguine.

Histoire de la maladie :

L'enfant est vue pour la première fois à l'âge de 3 ans et 8 mois
(Pr GUIHARD)

On est alors frappé par son aspect physique particulier :

- petite taille : 86 cm (- 3 DS)
- petit poids : 13 Kg (- 1 DS)
- un faciès particulier avec un nez fin et busqué, une racine large.
- des doigts courts et boudinés avec clinodactylie du 5ème doigt.

Par ailleurs, l'enfant présente un prurit ancien dont la date d'apparition n'a pu être précisée avec exactitude. Il existe de nombreuses lésions de grattage et du prurigo. Il n'y a pas de xanthome. Les selles sont fréquemment diarrhéiques et de couleur mastic.

A l'examen il n'y a ni hépatomégalie, ni ictère.

Catherine est hospitalisée un mois plus tard pour un ictère avec urines foncées et selles décolorées, accompagné d'un épisode d'hémorragie digestive. Il existe des hématomes disséminés.

- le TP est inférieur à 5 % rapidement corrigé par l'administration de vitamine KI.

- le cholestérol est à 2,73 g/l avec rapport d'estérification normal.

Le traitement par Triamcinolone permet une régression transitoire de l'ictère.

En effet, elle est réhospitalisée 3 mois plus tard pour une nouvelle poussée d'ictère avec urines foncées et selles décolorées. Le foie est alors augmenté de volume, d'une hauteur de 14 cm sur la ligne mammelonnaire.

Sur le plan biologique :

Les signes de rétention sont modérés :

- bilirubine totale : 33 mg/l
- phosphatases alcalines : 6,8 UB
- Cholestérol : 2,50 g/l
- présence de sels et pigments biliaires dans les urines.
- l'épreuve à la BSP montre une rétention à 53 % à 15 minutes et 31 % à 35 minutes.
- sur 3 tubages duodénaux, un seul ramène une faible quantité de bile.

Par ailleurs,

- la glycémie est à 0,67 g/l
- les tests d'inflammation sont négatifs
- le TP est à 100 %
- l'étude du complexe Prothrombinique est subnormale.

La ponction biopsie hépatique ne ramène que du parenchyme hépatique et n'intéresse pas d'espace porte de Kiernan.

On note cependant des signes marqués de rétention biliaire et un début de sclérose faite de fins trabécules de collagène.

Une nouvelle cure de Triamcinolone est entreprise et sera poursuivie pendant 8 mois durant lesquels on note une amélioration de l'ictère et une régression du prurit.

L'évolution ultérieure est émaillée de périodes de rechute pendant lesquelles l'ictère réapparaît, le prurit s'intensifie, le foie augmente de volume.

En voici les principales étapes :

- à 4 ans et 10 mois

Taille : 90 cm (-4 DS)

Poids : 13 Kg 500 (-2 DS)

ictère conjonctival, prurit modéré, gros foie ferme, pas d'hémorragie.

L'examen clinique est par ailleurs normal.

- à 6 ans et 6 mois

Taille : 94 cm (-5 DS)

Poids : 14 KG 700 (-5 DS)

Le teint est bronzé "vieil ictère", mais les conjonctives sont normales. Le foie déborde d'un travers de doigt. L'examen cardio vasculaire est normal.

On note par contre des signes importants de rachitisme avec bourrelets épiphysaires, un genu valgum gauche avec boiterie. Il existe une limitation de la rotation et de l'abduction de la hanche gauche.

La radiographie du squelette montre une coxa varra bilatérale et confirme le rachitisme.

Les examens biologiques :

- calcémie : 87 mg

- Phosphore : 31 mg

- Phosphatases alcalines : 43,8 UB

Les signes de rétention ont disparu.

- bilirubine totale : 6,1 mg/l

- cholestérol total : 1,50 g/l

- lipides totaux : 5,15 g/l

- à l'âge de 7 ans

Taille : 95 cm

Poids : 15 Kg

L'ictère et le prurit réapparaissent. Le foie déborde de 5 cm le rebord costal. Les signes de rachitisme ont disparus mais la coxa varra persiste.

L'enfant ne sera revue qu'à l'âge de 11 ans et demi :

L'ictère et le prurit ont alors complètement disparus, les selles et les urines sont normales.

Il n'y a ni hépatomégalie, ni splénomégalie.

Il persiste néanmoins :

- un retard staturo pondéral important

Taille : 111 cm , (-5,5 DS)

Poids : 22 Kg

- une incurvation des fémurs en crosse

- un genu valgum

- une limitation des mouvements de la hanche droite

- des lésions dentaires avec rebord alvéolaire mal dessiné et de nombreuses caries

- une petite scoliose lombaire gauche sans rotation vertébrale.

La radiographie montre une coxa varra bilatérale avec aspect en console. Les têtes fémorales sont bien centrées.

Les condyles internes des deux genoux sont plus développés que les condyles externes, ce qui explique le genu valgum.

A 16 ans et 10 mois Catherine est à nouveau hospitalisée pour un syndrome hémorragique avec épistaxis.

Son retard staturo pondéral reste important :

- taille : 1,33 m (-4,5 DS)

- poids ; 31 Kg

On note un subictère conjonctival et une hépatomégalie. Les selles et les urines sont de couleur normale.

Par ailleurs , l'aspect est toujours particulier:

Le nez est fin et busqué avec une racine élargie. Il existe une pigmentation du tronc, des mamelons et des plis de flexion. Les seins sont peu développés, mous, mais bien formés. On note une absence pratiquement totale de pilosité axillaire et pubienne. L'enfant a été réglée à 15 ans et demi pendant 8 mois. Depuis l'aménorrhée persiste.

Sur le plan biologique :

- bilirubine : 16 mg/l
- le TP est à 11 % rapidement corrigé par la vitamine K1
- la recherche d'antigène australia est négative
- le taux d' α 1 antitrypsine est à 160 mg %
- cortisol plasmatique : 25 g/100 ml
après synacthène : 42 g/100 ml
- dosage des 17 cétostéroïdes urinaires : 3 mg/24 H
(N : 4,2 à 11 mg)
- 17 hydroxycorticostéroïdes : 3,2 mg/24 H
(N : 3 à 5 mg)

après administration de Métopyrène :

- 17 cétostéroïdes urinaires : 6,9 mg/24 H
- 17 hydroxycorticostéroïdes : 10,3 mg/24 H

ETUDE SYNTHETIQUE

PLAN D'ETUDE

I° LES CIRCONSTANCES DU DIAGNOSTIC :

- 1) Histoire de la famille
- 2) Notions sur la grossesse, l'accouchement, le poids de naissance, l'incidence du sexe.
- 3) L'âge de début et les premiers signes de la maladie.

II° LA SYMPTOMATOLOGIE :

- 1) Les signes cliniques de cholostase.
- 2) Les signes biologiques de cholostase
 - a) La rétention pigmentaire.
 - b) La rétention cholestéro lipidique
 - c) La valeur fonctionnelle du foie
 - d) Les autres examens objectivant la cholostase
 - e) Les autres examens complémentaires pratiqués
- 3) Les complications de la Cholostase.
- 4) Les anomalies associées.

Conclusion à l'étude clinique et biologique

III° L'ANATOMO PATHOLOGIE :

- 1) l'aspect macroscopique du foie et des voies biliaires
- 2) L'aspect histologique du foie

IV° L'EVOLUTION :

V° LE DIAGNOSTIC :

VI° LE TRAITEMENT :

VII° L'ETIOPATHOGENIE :

VIII° CONCLUSION :

I° LES CIRCONSTANCES DU DIAGNOSTIC :

I) L'histoire de la famille

L'analyse de la fratrie permet de mettre en évidence un certain nombre de cas familiaux d'ictères multiples avec ou sans atteinte des voies biliaires. Dans notre série, nos 5 enfants se répartissent en 3 FAMILLES.

Famille L. : Les deux enfants, Valérie et Emmanuel, sont atteints d'atrésie des VBIH

■ atrésie des
VBIH

□ ♂

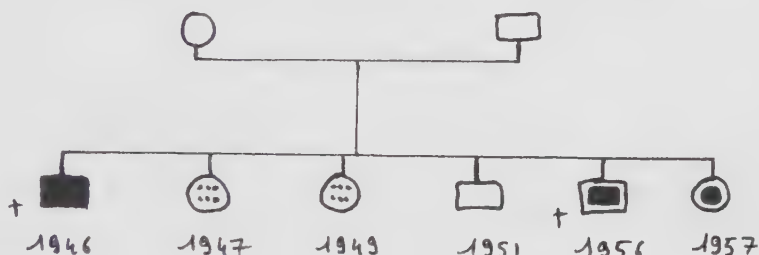
○ ♀



Famille T : Les deux derniers enfants sont atteints d'atrésie des VBIH. Le premier est décédé d'une cirrhose consécutive à un ictère néonatal. Deux autres enfants ont présenté une hépatite virale.

■ CIRROSE

⊙ héPATITE



Il existe de nombreux cas semblables dans la littérature, associant divers types d'atteintes au sein d'une même famille.

THOMASSIN (50) recense 19 observations d'atrésie des voies biliaires intra hépatiques réparties en 12 familles ; ce qui représente 17,5 % des atrésies des VBIH publiées jusqu'à cette époque.

WILBRANDT (cité en 62) rapporte en 1965 2 familles réunissant 5 cas d'agénésie des VBIH.

D. ALAGILLE (3) retrouve 6 enfants sur 25 observations appartenant à des fratries d'ictères multiples.

La fréquence de ces cas familiaux suggère, comme le pensent certains auteurs (3 - 10), que l'atrésie des voies biliaires intra hépatiques représente l'une des expressions possibles d'une atteinte hépato biliaire familiale.

Deux cas d'atrésie des VBIH, publiés dans la littérature, sont des enfants nés de parents consanguins. Cette notion n'est pas retrouvée dans nos observations.

2) Notions sur la grossesse, l'accouchement, le poids de naissance :

- La grossesse et l'accouchement :

Nous n'avons retrouvé, chez les mères de nos 5 enfants aucun accident de grossesse ou d'accouchement.

En particulier : pas d'hépatite virale ou toxique, pas de prise médicamenteuse. Aucun des enfants n'a subi de réanimation.

Les données de la littérature semblent confirmer ce fait puisque l'on ne retrouve que deux cas d'hépatite maternelle pendant la grossesse (50). Pour l'un d'eux, il a fallu attendre la 4ème grossesse pour voir apparaître un ictère avec malformation des voies biliaires intra hépatiques.

- Le poids de naissance et le terme de grossesse :

Selon D. ALAGILLE (3) et N. THOMASSIN (50) le poids de naissance des enfants atteints d'atrésie des VBIH est en moyenne inférieur à la normale. Ces mêmes auteurs ont retrouvé une différence notable entre les poids de naissance des enfants atteints précocement par la maladie :

(3) 2 Kg 680 (50) 2 Kg 780
et les enfants dont la maladie a eu un début tardif :

(3) 3 Kg 500 (50) 3 Kg 150
la majorité des enfants étant nés à terme.

Dans notre série, tous nos malades ont un poids de naissance normal et sont nés à terme. Nous n'avons donc pas pu établir de relation entre le poids de naissance et la date de début de maladie.

- Incidence du sexe :

La plupart des auteurs s'accordent à dire que les deux sexes sont également touchés par la maladie. Nous avons pu observer une répartition identique puisque nous avons 3 filles et 2 garçons.

3) LES premiers signes de la maladie :

a) l'âge de début :

D'après les observations de la littérature, les premiers signes de la maladie semblent apparaître pour la majorité des cas dans les 3 premiers mois de la vie. (2-3-19-45-50). Dans quelques cas cependant le début est plus tardif se situant après l'âge d'un an.

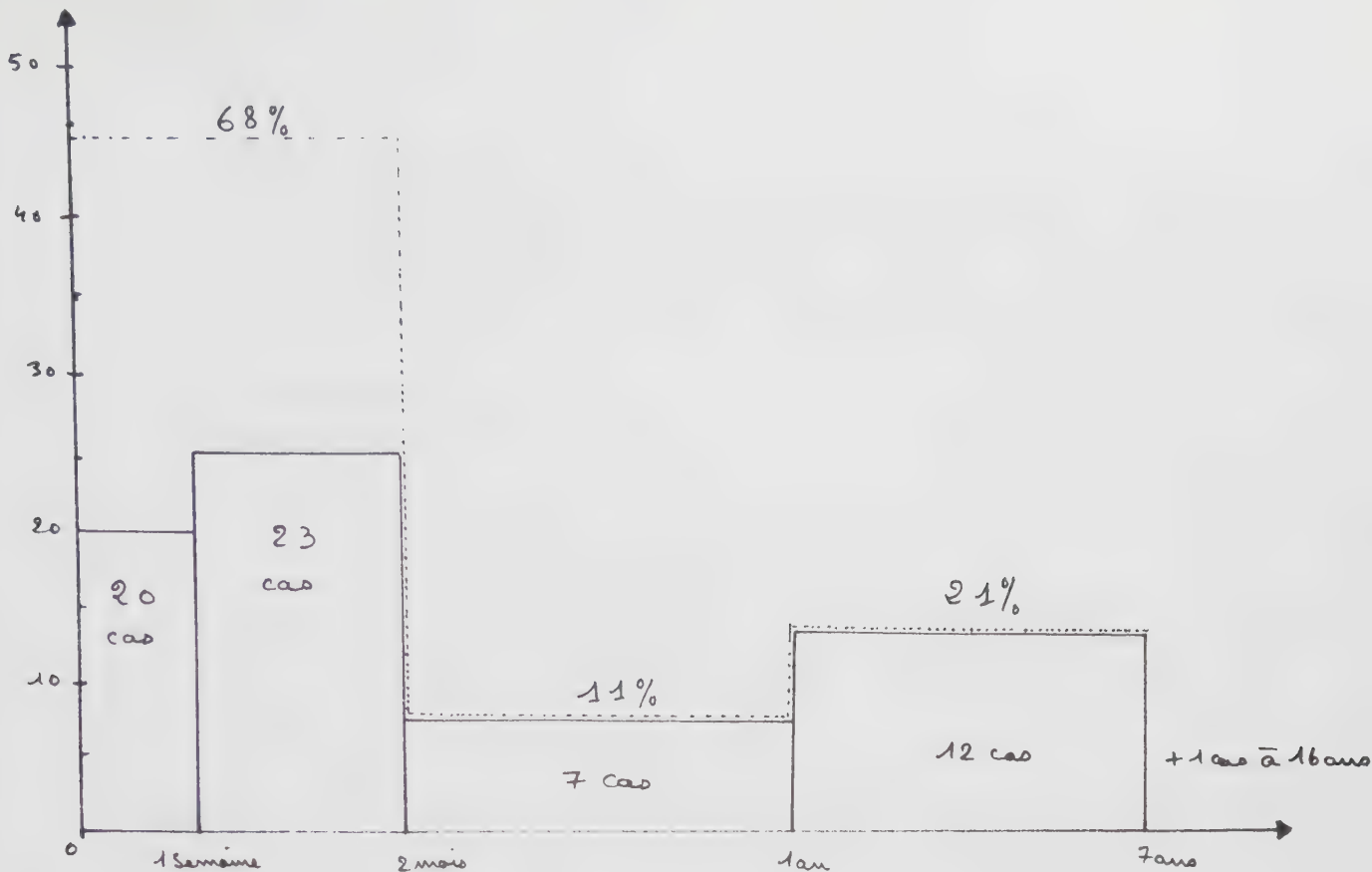
Sur 25 observations D. ALAGILLE (3) constate 14 cas à début néonatal (56 %) , un cas de début à 5 mois et huit dont les premiers signes sont apparus dans la seconde enfance (32 %).

Dans notre série, 3 enfants ont débuté leur maladie avant la 3ème semaine de vie et 2 après un an.

Thierry..... 3 semaines
Valérie..... 5ème jour
Emmanuel..... 4ème jour

Christian..... 6 ans
Catherine..... 3 ans

NOMBRE de cas



Ce schéma porte sur 58 cas d'atrésie des VBIH retrouvés dans la littérature, auxquels nous avons ajouté nos 5 observations.

Il représente la fréquence d'apparition des premiers signes de la maladie en fonction de la tranche d'âge.

b) Le premier signe de la maladie est le plus souvent l'apparition d'un ictère plus ou moins intense de type rétionnel. (3-45-50)

C'est le cas dans 3 de nos observations :

- Thierry : ictère intense avec prurit vers la 3ème semaine de vie, cédant spontanément et ne réapparaissant jamais. Seul le prurit persistera.
- Valérie : Au 5ème jour de vie apparaît un ictère intense avec selles décolorées et urines foncées.
- Emmanuel : Ictère au 4ème jour de vie d'intensité croissante avec selles décolorées et urines foncées. Plus des troubles digestifs.

Parfois c'est le prurit qui attire l'attention, alors que l'ictère n'apparaîtra que secondairement. (29). C'est le cas de Christian pour lequel l'ictère n'apparaîtra que 6 mois après le prurit. Il en est de même pour Catherine chez qui le prurit, les selles décolorées (3-50) et le retard staturo pondéral (17) ont attiré l'attention et fait soupçonner le diagnostic.

- D'autres modes de début plus atypiques sont relatés dans la littérature:
- des crises douloureuses abdominales fébriles avec vomissements (50)
 - une hépatomégalie isolée (2)
 - une hépatosplénomégalie avec circulation collatérale et ascite (50)
 - des épisodes diarrhéiques et cassure de la courbe de poids (50)

II° LA SYMPTOMATOLOGIE :

I) Les signes cliniques de cholestase :

- l'ictère cutané muqueux

Il est pratiquement toujours présent à un moment donné de l'évolution (1.2.3.49-50-61) (nos cas n° 2.3.4.5.)

Il évolue fréquemment par poussées successives entre lesquelles il est absent ou discrètement localisé aux conjonctives (3-24.40-50) (nos cas n° 2.3.5.).

Les poussées ictériques sont volontiers favorisées par des épisodes infectieux intercurrents (1.40-61) ou par une intervention sur les voies biliaires (50).

Il arrive cependant que la maladie évolue sans presque jamais d'ictère (29 → 2 observations). C'est le cas de Thierry dont l'absence d'ictère contrastait avec un féroce prurit.

- le prurit

Il est lié à la rétention des sels biliaires (VARCO cité en 50).

Il est généralement intense, gênant le sommeil et pouvant entraîner de nombreuses lésions de grattage ainsi qu'une altération de l'état général.

Il est retrouvé chez nos cinq enfants et dans la plupart des observations de la littérature (1.2.3.49-24.40-50).

Son parallélisme avec l'ictère n'est pas obligatoire (3-50). Dans certains cas même, il est le seul signe évoquant la rétention. (notre cas n° I).

D. ALAGILLE (2) décrit " un aspect inhabituel de la cholestase " associant un prurit intense et une élévation modérée de la bilirubine. Ce fait peut être expliqué biologiquement par la dissociation entre les rétentions pigmentaire et saline.

- l'aspect des selles et des urines

Les selles sont habituellement décolorées, les urines foncées tachant le linge (3-49-40).

Là encore, on observe une grande variabilité dans l'intensité de la coloration. On note, comme pour l'ictère, une évolution par poussées successives entrecoupées de périodes où les selles et les urines sont de couleur normale. (1.2.3-40-50) (nos observations n° 2.3.4.5.).

Dans certains cas cependant l'aspect des selles et des urines peut n'être jamais modifié (2). C'est le cas de Thierry, chez qui elles sont toujours restées de couleur normale, en dehors de la poussée ictérique initiale.

- L'hépatomégalie :

Elle est fréquemment retrouvée (50) et même constante pour certains auteurs (2-3-33). Les caractères cliniques sont variables :

Le plus souvent, elle est modérée (3-19-45-50) (nos cas n° I.2.4.), parfois importante (3 - 50) pouvant prendre au cours de l'évolution les caractères d'un foie de cirrhose (3 - 40 - nos cas 2 et 3).

Ailleurs l'hypertrophie prédomine au niveau de l'un des lobes, le lobe gauche étant le plus souvent touché. Pour D. ALAGILLE et N. THOMASSIN (3 - 50) cette asymétrie rendrait compte d'un degré plus important d'atrésie des voies biliaires au niveau du lobe le plus hypertrophié.

Notons enfin que chez Emmanuel -n° 3 - une splénomégalie est apparue 1 mois après l'hépatomégalie. Le signe est parfois retrouvé dans la littérature. (2-45-50)

- La xanthomatose :

Une élévation forte et prolongée de la lipémie (18 à 20 g/l pendant plusieurs mois selon **BARRENS** (1)) aboutit parfois à la formation de lésions xanthomateuses cutanées.

Ces lésions, quand elles existent sont essentiellement réparties au niveau des plis de flexion, des faces d'extension des membres, sur le périnée, sur le cou et les paupières. (1-2-3-45-50)

Dans notre série, aucun enfant n'a présenté de lésion xanthomateuse. Le taux des lipides n'a jamais dépassé 17 g/l sauf dans le cas de Valérie où il atteint 22 g/l pendant quelques mois.

Les lésions xanthomateuses ne sont pas spécifiques de l'atrésie des VBIH, mais sont d'un grand intérêt pronostic. En effet, on admet depuis les travaux de **BARRENS** (1), **MAC-MAHON** (40), et **SASS-KORTSAK** (61), que l'hyperlipémie et par conséquent la xanthomatose est liée à une hypersécrétion des lipides par la cellule hépatique. La disparition des xanthomes due à la chute du taux des lipides traduit donc, au cours de l'évolution de la maladie, l'apparition d'une déchéance hépato cellulaire de très mauvais pronostic.

Il semble que malgré l'abondance des signes permettant d'évoquer le diagnostic d'atrésie des VBIH, l'expression clinique de la maladie ne soit pas absolument homogène.

D. ALAGILLE (3) démontre que le tableau clinique de la cholestase chronique est de présentation différente selon qu'il s'agit de formes à début précoce ou de formes tardives.

Au cours de l'étude de nos 5 enfants, nous avons pu observer des faits analogues. En effet, dans les formes à début précoce (Valérie, Emmanuel), l'ictère est d'emblée intense avec selles décolorées et urines foncées. Il n'y a ni prurit, ni xanthome. Dans la forme tardive, (Thierry, Christian, Catherine), l'ictère est peu important ou absent, volontiers intermittent ; le prurit est constant, les selles et les urines peu souvent modifiées.

II) Les signes biologiques et paracliniques de cholestase :

a) La rétention pigmentaire :

- La bilirubine

Les chiffres de la bilirubine sont extrêmement variables d'un malade à l'autre et chez un même malade au cours de l'évolution.

Ils restent habituellement modérés pour la plupart des auteurs (2-3-13-36-50) contrastant avec la forte rétention cholestéro lipidique. Les taux maximums atteignent dans certaines observations 280 mg/l (4-7-24-43) et même 340 mg/l (50). Par contre de nombreux malades de D. ALAGILLE (3) ont des chiffres normaux ou subnormaux en dehors des poussées évolutives alors que la rétention lipidique reste constante.

Nos constatations semblent concorder avec les données de la littérature.

Le diagramme ci-contre (inspiré de Thomassin (50)) exprime les valeurs maxima et minima de la bilirubine chez nos 5 malades au cours de l'évolution de leur maladie. Le chiffre inscrit à droite de chaque colonne représente le taux moyen de la bilirubine en dehors des poussées évolutives.

Notons enfin que cette hyperbilirubinémie est de type mixte, la proportion de bilirubine conjuguée restant généralement supérieure à 50 % (43-45-50- et obs. n° 1.2.3.4.).

- Les phosphatases alcalines :

Elles sont habituellement élevées (1.2.3-24-40-45-50)

Les chiffres moyens varient dans la littérature entre II U (50) et 98 U (40). Dans notre série, nos 5 enfants présentent des phosphatases alcalines élevées. Le chiffre moyen étant :

- Thierry : 750 U	- Christian : 8,6 U
- Valérie : 400 U	- Catherine : 6,8 U
- Emmanuel : 10,8 U	

L'augmentation des phosphatases alcalines est généralement parallèle à l'élévation des lipides (3-50) et représente pour certains auteurs un test de cholestase plus sensible que l'élévation de la lipémie (50)

Notons cependant que ce test perd toute sa valeur en cas d'ostéoporose et de rachitisme, comme c'est le cas dans l'observation de Catherine où les phosphatases alcalines passent de 6,8 U à 43,8 U lors de la découverte du rachitisme.

- Les sels et pigments biliaires dans les urines :

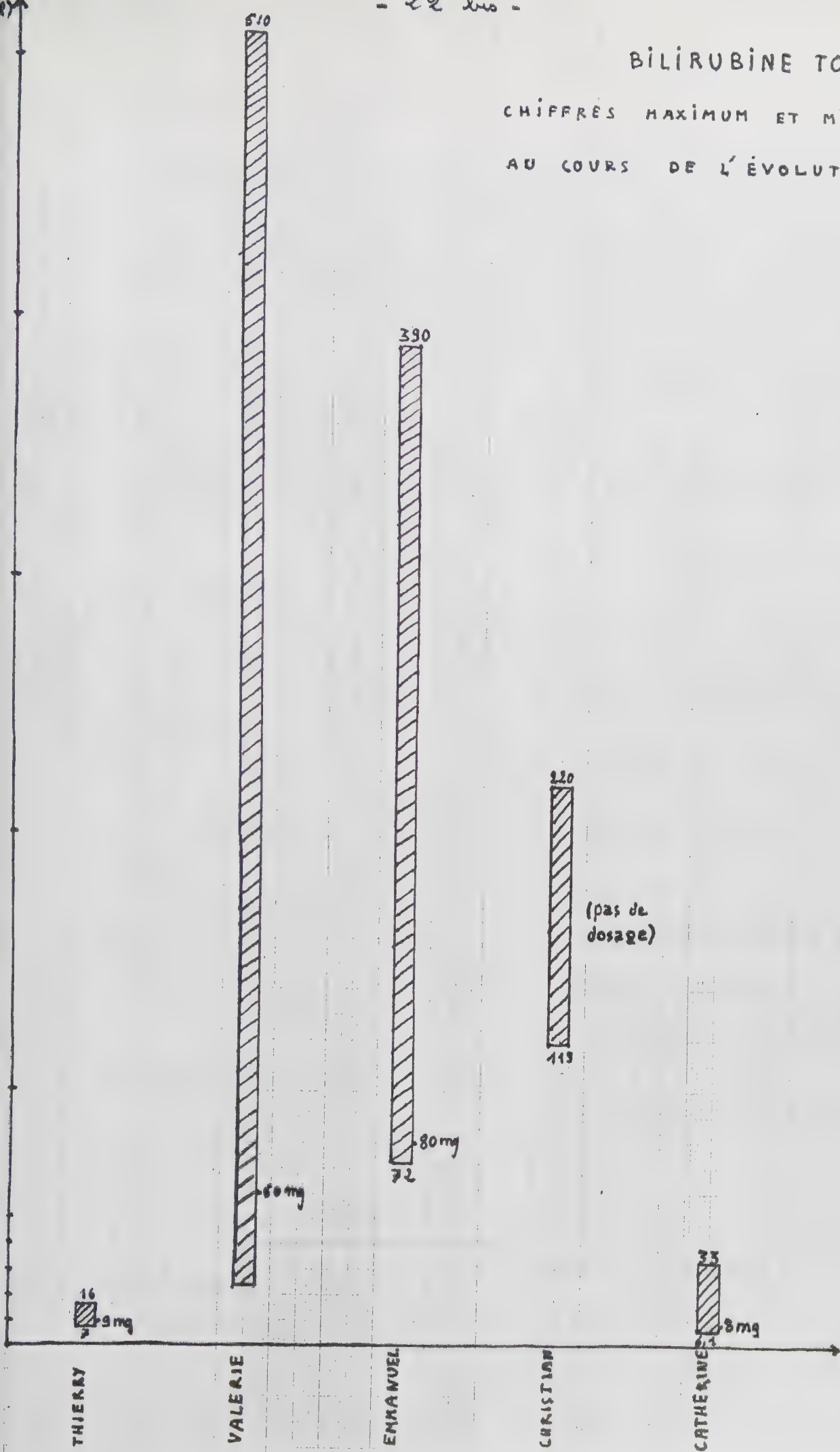
Ils ont été recherchés avec succès chez 4 de nos enfants. Ce qui correspond aux résultats de la littérature.

- Le stercobilinogène fécal :

Le stercobilinogène fécal n'a pas été retrouvé chez les 2 enfants pour lesquels cet examen a été pratiqué. Par contre, la plupart des auteurs notent la présence dans les fèces de pigments biliaires

BILIRUBINE TOTALE :

CHIFFRES MAXIMUM ET MINIMUM
AU COURS DE L'ÉVOLUTION



ou de leurs dérivés (1.19.24.40.43). THOMASSIN (50) souligne le caractère alternativement positif ou négatif de cette recherche dans certaines de ses observations. Cet auteur pense qu'il pourrait exister dans le cas d'une rétention pigmentaire intense, une sécrétion de sels biliaires par le tube digestif, expliquant ainsi la présence de stercobilinogène dans les selles, malgré la cholostase.

-La recherche de bile par tubage duodénal :

Elle donne également des résultats extrêmement variables.

Un seul de nos enfants a fait l'objet de cette recherche (Christian) et aucun des 3 tubages n'a ramené de bile.

Cet examen nous paraît intéressant dans la mesure où il suggère le caractère incomplet de la cholostase. En effet, tous les enfants, pour lesquels le tubage duodénal a ramené de la bile, présentaient une atrésie partielle des VBIH.

(	:	:	:	)
(	AUTEUR	TUBAGE DUODENAL	ETAT DES VOIES BILIAIRES	)
(	:	:	INTRA HEPATIQUES	)
(	:	PRESENCE DE BILE	VOIES BILIAIRES EXTRA	)
(	:	:	HEPATIQUES NORMALES	)
(	SAAS - KORTSAK	à trois	ABSENCE DES VBIH DANS 495	)
(	I956	+	ESPACES PORTES SUR 500	)
(	:	reprises	:	)
(	ESPINOZA	:	HYPOPLASIE DES VBIH	)
(	I959	++	QUELQUES CANAUX RETROUVES	)
(	:	:	:	)
(	THOMASSIN-ALAGILLE	:	:	)
(	I967	+++	ABSENCE PARTIELLE DES VBIH	)
(	:	:	:	)
(	THOMASSIN-ALAGILLE	:	ABSENCE PARTIELLE DES CANAUX	)
(	I959	++	INTERLOBULAIRES DANS LES	)
(	:	:	PETITS ESPACES PORTES	)
(	:	:	:	)
(	THOMASSIN-ALAGILLE	:	ABSENCE PARTIELLE DES	)
(	I959	++	CANAUX INTERLOBULAIRES	)
(	:	:	:	)
(	:	:	:	)

- Le drainage biliaire externe :

Quatre de nos enfants ont bénéficié d'un drainage biliaire externe par sonde de cholécystostomie.

Chez deux d'entre eux (Valérie, Thierry), le drainage a fourni une quantité satisfaisante de bile (20 à 50 cc par jour).

Chez les deux autres par contre, le drainage n'en a donné qu'une très faible quantité (Emmanuel, Christian).

Dans les deux premiers cas, nous avons pu noter une amélioration clinique franche mais transitoire. Des complications infectieuses du drainage sont survenues dans un cas (Thierry). Le germe en cause était du staphylocoque pathogène. Cette complication n'est pas rare ; THOMASSIN (50) en relate 6 cas sur 12 enfants ayant bénéficié du drainage biliaire externe. Les germes les plus fréquemment rencontrés étant du staphylocoque, du protéus et du colibacille.

b) La rétention cholestéro lipidique :

La rétention cholestéro lipidique est constante dans l'atrésie des VBIH. Son intensité contraste avec la discrétion de la rétention pigmentaire. (2-3 - 15 - 36)

Notons que le résultat de ces dosages ne sont interprétables que si la fonction hépato cellulaire est normale ; sa déchéance entraînant une baisse de la lipémie.

- le cholestérol :

La cholestérolémie totale est très élevée. Généralement elle est supérieure à 5 g/l (3). Les taux maximums peuvent atteindre 12 g/l (24) et même 16 g/l (40-50).

Cette élévation porte essentiellement sur la fraction libre du cholestérol (1.3-40-50).

Dans notre série, tous nos enfants ont un cholestérol élevé mais les taux maximums ne dépassent pas 7 g/l (Valérie) (diagramme).

- les lipides totaux :

Quatre de nos malades ont présenté une lipémie constamment élevée. C'est dans le cas de Valérie que les chiffres sont les plus importants : 22 g/l en période de poussée.

Seule Catherine a toujours eu une lipémie normale.

Le fait exceptionnel a déjà été retrouvé dans une observation de THOMASSIN (50)

Les valeurs maximum ne dépassent pas 11 g/l dans nos observations, ce qui est nettement inférieur aux chiffres publiés dans la littérature. Selon D. ALAGILLE (3) le taux des lipides est généralement supérieur à 10 g/l et peut atteindre 30 g/l. MAC-MAHON (40) parle de 65 g/l chez l'un de ses malades.

Notons que toutes ces hyperlipémies sont à sérum clair ; seule une observation de MAC-MAHON (40) mentionne un sérum lactescent.

Nous n'avons pas pratiqué de fractionnement des lipides. Seuls les triglycérides ont été dosés dans le cas de Thierry, pour lequel ils étaient à 1,19 g/l. Ce chiffre normal correspond à ceux retrouvés dans la littérature.

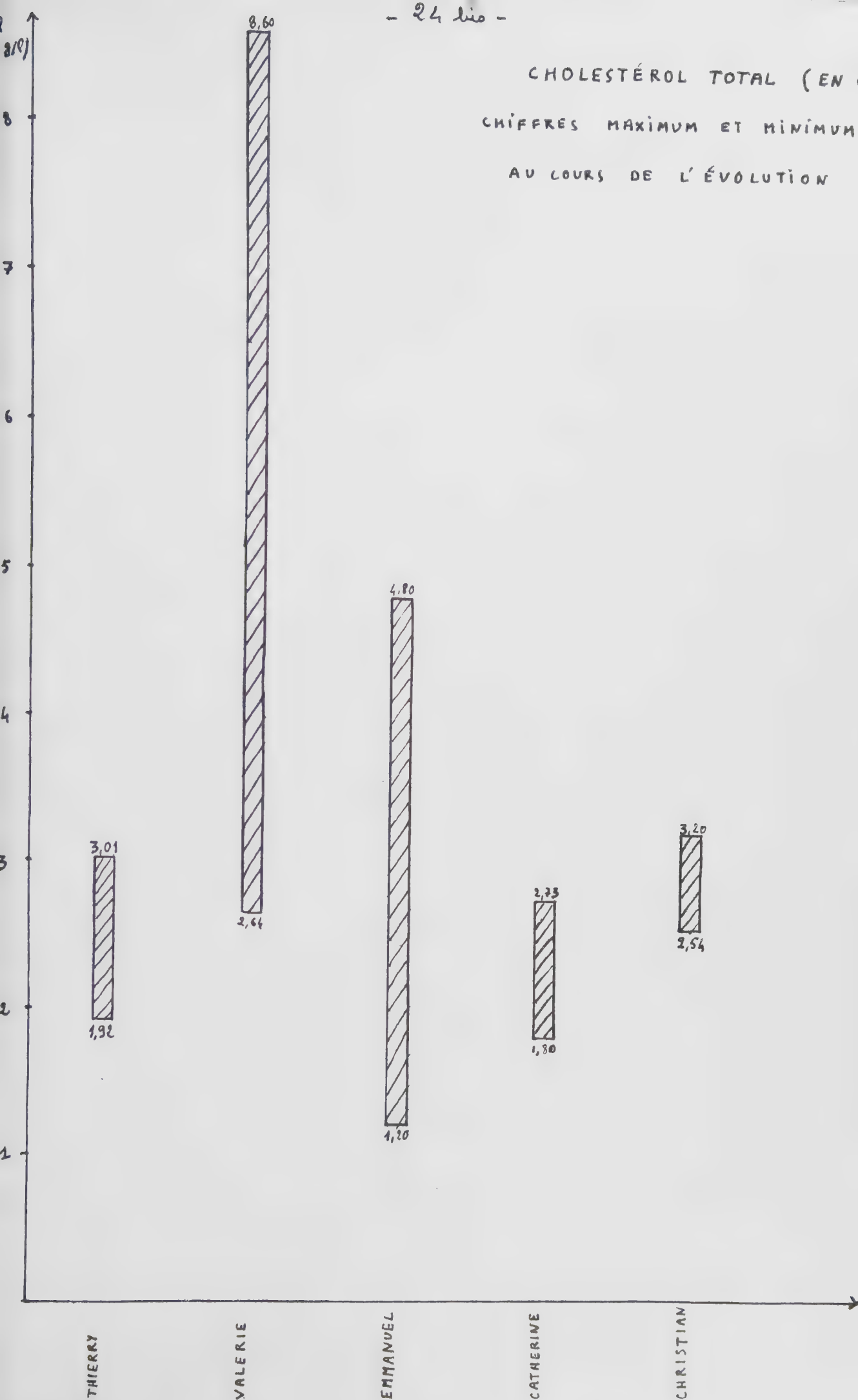
Une étude de ZAMET en 1969 (58-59) a permis de montrer que dans ce type de rétention, l'élévation du taux des phospholipides est supérieure à celle du cholestérol, entraînant ainsi un abaissement du rapport cholestérol total sur phospholipides.

- 24 bis -

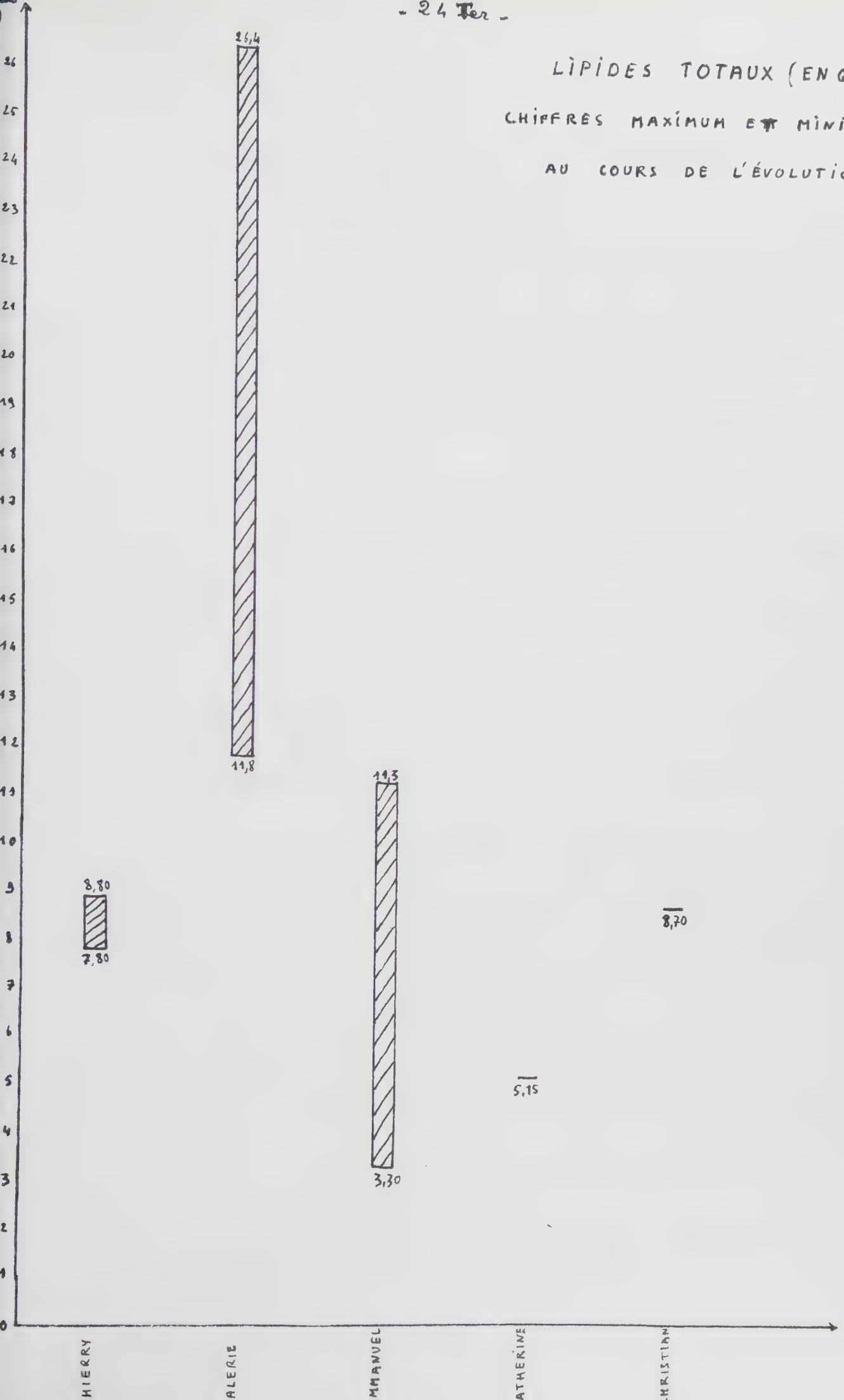
CHOLESTÉROL TOTAL (EN G/L)

CHIFFRES MAXIMUM ET MINIMUM

AU COURS DE L'ÉVOLUTION



LIPIDES TOTAUX (EN G/L)
CHIFFRES MAXIMUM ET MINIMUM
AU COURS DE L'ÉVOLUTION



Ce profil : lipides totaux 10 g/l ; cholestérol 3 g/l ; phospholipides 3 g/l avec CHT/PL 0,80 serait selon cet auteur l'apanage des atrésies des VBIH.

De même le profil du lipidogramme se modifie selon la période évolutive de la maladie :

En période de poussée, on observe une diminution importante des α lipoprotéines alors que les β lipoprotéines sont considérablement augmentées.

Par contre, en période de rémission, le lipidogramme, non seulement ne revient pas à la normal mais on observe au contraire une augmentation des lipoprotéines α et une diminution des β . Le rapport β/α est alors voisin ou inférieur à 1.

Ces constatations sont d'un grand intérêt pronostic, d'autant que dans un cas de rémission intermédiaire, il a été décelé la présence d'un troisième pic intermédiaire entre les α et les β lipoprotéines.

c) La valeur fonctionnelle du foie :

La fonction hépatocellulaire reste longtemps normale et ne se dégrade qu'avec l'apparition d'une cirrhose longtemps modérée se décompensant tardivement. (2.3.49)

Aucun de nos enfants n'a présenté de perturbation importante des tests hépatocellulaires en début de maladie.

Nos moyens d'étude ont été :

- le cholestérol estérifié :

L'abaissement du rapport d'estérification du cholestérol est un bon test cellulaire hépatique s'il est lié à la diminution de la fraction estérifiée.

Chez deux de nos enfants (Valérie et Emmanuel) décédés de décompensation cirrhotique, le taux d'estérification du cholestérol s'est effondré en phase terminale, alors qu'il était normal en début de maladie.

- l'étude des facteurs de coagulation :

L'absence de saponification des graisses par les sels biliaires provoque une carence d'absorption de la vitamine K₂ liposoluble.

Cette carence modifie les fractions du complexe prothrombique. La normalisation des facteurs est obtenue par administration de vitamine K₁ dans la mesure où la fonction cellulaire est normale. (test de Koller)

Nous avons noté chez nos deux enfants en phase terminale de décompensation cirrhotique une négativation du test de Koller.

- Les transaminases sériques :

Pour certains auteurs (3-50) le taux des transaminases sériques peut se trouver modérément élevé au cours de l'évolution.

Nous avons constaté dans nos observations une élévation modérée des transaminases (35 à 150 U) chez trois enfants.

- enfin, les tests de floculation (HANGER-KUNKEL-THYMOL) se sont positifs en fin d'évolution de la cirrhose chez Valérie et Emmanuel.

d) Les autres examens explorant la cholestase :

- Le test de rétention de la BSP

Cette épreuve a été pratiquée chez deux de nos malades. Tous les résultats sont franchement pathologiques :

- Catherine	: BSP :	15 ' :	53 %		2 ^e intervention
	BSP :	45 ' :	31 %		
- Thierry	: BSP:	15 ' :	30 %		
	BSP :	45 ' :	40 %		
				15 ' :	26,4 %
				45 ' :	22 %

Nos conclusions sont similaires à celles de la littérature (3-50) sauf en ce qui concerne l'aspect évolutif. En effet, THOMASSIN (50) signale une aggravation constante de la rétention de BSP en période post opératoire. Dans le cas de Thierry, nous avons pu remarquer une amélioration de la rétention après la dérivation biliaire interne.

- Le test d'excrétion du rose bengale marqué :

Cet examen permet d'orienter le diagnostic vers une atrésie des voies biliaires extra hépatiques (46-57). En règle, dans ce type d'atteinte le pourcentage d'excrétion fécale du rose bengale marqué est inférieure à 10 %. Les pourcentages constatés dans l'atrésie des voies biliaires intra hépatiques sont nettement moins spécifiques : l'élimination fécale étant comprise entre 10 et 40 % de la dose injectée.

Deux de nos enfants ont fait l'objet de cet examen :

- Valérie : 34 % de la dose injectée sur 72 heures
- Emmanuel : 4,4 % de la dose en 48 heures

e) Les autres examens complémentaires pratiqués :

- Hématologie :

En dehors des anémies liées aux saignements, aucune anomalie des lignées rouges ou blanches n'est notée dans nos observations.

L'un de nos enfants (Emmanuel) présentait une hyperplaquettose à 600 000/mm³ . Ce fait est retrouvé avec une relative fréquence dans les observations de THOMASSIN (50) et de D. ALAGILLE (3).

- L'électrophorèse des protides :

Elle montre chez 3 de nos malades une augmentation des α_2 et γ globulines, ce qui concorde avec les résultats de la littérature (3-50).

- Les recherches immunologiques :

Les réactions sérologiques : BW, Rubéole, Toxoplasmose et inclusions cytomégaliqes pratiquées chez Valérie ont été négatives.

Il en est de même de la recherche d'anticorps anti tissus, anti mitochondries et anti muscle lisse effectuée chez Thierry.

La recherche d'antigène Australia effectuée chez 3 enfants et leurs parents est négative.

III) Les complications de la cholostase :

a) Le retard staturo pondéral :

Ce retard est noté chez 3 de nos enfants :

- Thierry : entre -2 et -3 DS pour la taille
 -2 DS pour le poids
- Valérie : entre -2 et -4 DS pour la taille
 -2 DS pour le poids
- Catherine : entre -3 et -5 DS pour la taille
 entre -2 et -4 DS pour le poids

Les courbes suivantes rendent compte de l'évolution staturo pondérale chez nos 5 enfants.

En ce qui concerne Emmanuel, le retard est très discret, mais le décès précoce de l'enfant limite la valeur de la courbe.

Cette notion est retrouvée dans la majorité des observations de la littérature. (2.3-24-29-35-40)

Dans la plupart des cas, les retards observés se situent entre -2 et -3 DS pour le poids et -2 DS à -4 DS pour la taille.

Quant à la maturation osseuse, elle est modérément retardée (35-50). L'âge osseux est en règle compris entre l'âge statural et l'âge chronologique (3). Ces données n'ont pas été vérifiées dans nos observations.

D. ALAGILLE (2) a étudié sur son groupe de malades les concentrations sanguines en hormone somatotrope (STH) après stimulation par l'arginine. Dans tous les cas, il obtient des taux nettement plus élevés que ceux enregistrés habituellement chez des enfants présentant un retard de croissance. Ces constatations permettent de penser que l'hypophyse conserve son intégrité fonctionnelle. Existe-t-il une perturbation au niveau périphérique ? Aucun dosage du facteur somatomédine n'a encore été effectué dans ce type de retard de croissance. (37)

Un retard mental modéré vient fréquemment s'ajouter à l'insuffisance staturo pondérale (9 cas dans les observations de D. ALAGILLE).

Seul Thierry présentait un retard évalué à I an.

b) Le retentissement squelettique :

La malabsorption des graisses s'accompagne d'un trouble de l'absorption des vitamines liposolubles et en particulier de la vitamine D. Cette carence en vitamine D est à l'origine des nombreux cas de rachitisme observés dans la littérature (4.2-3. 30-50).

D'après LELONG et COLL (35) il existe deux types de lésions osseuses :

- d'une part des signes épiphysaires de rachitisme allant en s'aggravant au cours de l'évolution. Ce rachitisme carentiel ne serait influencé que par l'administration parentérale de fortes doses de vitamine D.
- d'autre part, une baisse de la densité osseuse diaphysaire avec trame fine et amincissement des corticales.

Des signes cliniques et radiologiques de rachitisme sont retrouvés dans l'observation de Catherine (n° 5) : l'enfant présente un élargissement épiphysaire, un aspect flou et même déchiqueté des lignes dia épiphysaires, une diminution globale de la densité osseuse avec aspect feuilleté des corticales

-27- (6)

CROISSANCE SOMATIQUE DES GARÇONS DE LA NAISSANCE A 19 ANS

chaque fois que la courbe franchit la verticale des années et des
i-années, il est possible de déterminer, au $\frac{1}{2}$ cm ou à 200 g près,
valeur théorique par interpolation de la taille ou du poids à ces âges
(voir au verso le calcul de l'accroissement annuel)

M: _____ Sexe: ♂

Prénom: THIERRY

Numéro de Naissance: 1 6 0 1 6 3

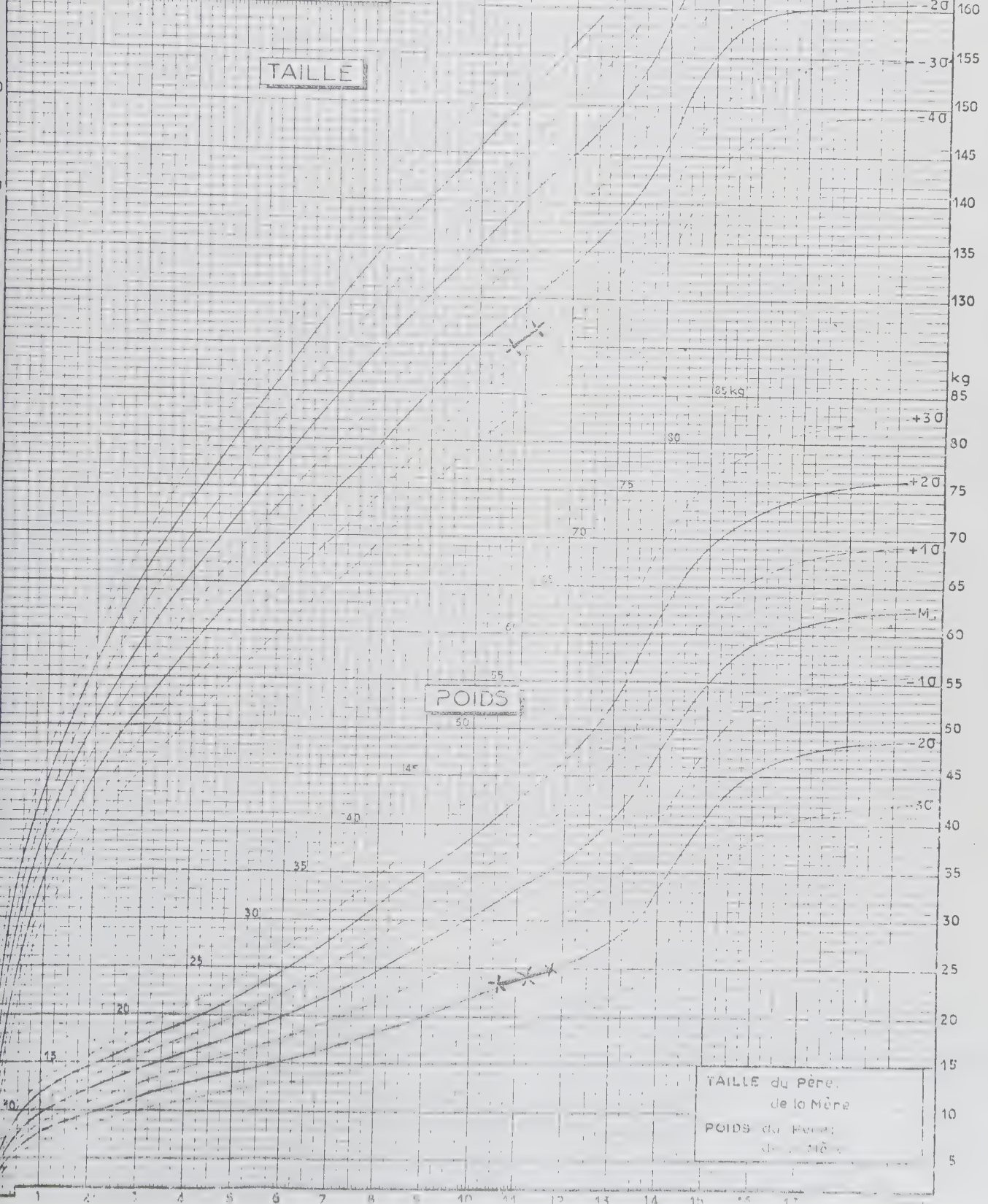
Numéro du Dossier: 1

1 2 3 4 5 6 7

TAILLE

POIDS

TAILLE du père:
de la Mère
POIDS du père:
de la Mère



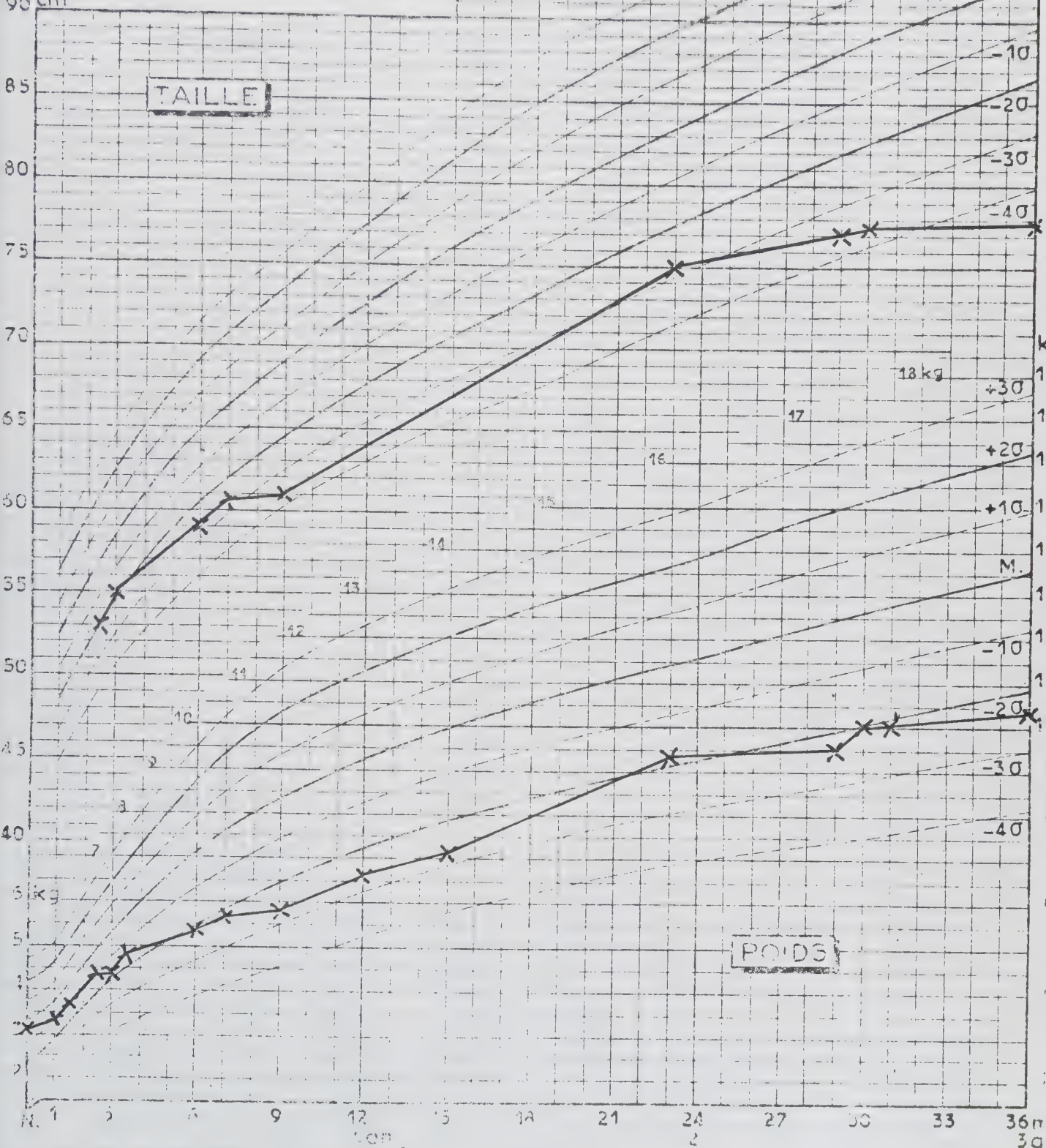


Hôpital - 27. (b)

Service: Médecin.

CROISSANCE SOMATIQUE DES FILLES DE LA NAISSANCE A 3 ANS

NOM: _____
Prénom: VALERIE Sexe: ♀
Date de Naissance: 12/6/1963 IL 6 S
N° du Dossier: 2
90 cm



Hôpital: _____

Médecin: _____

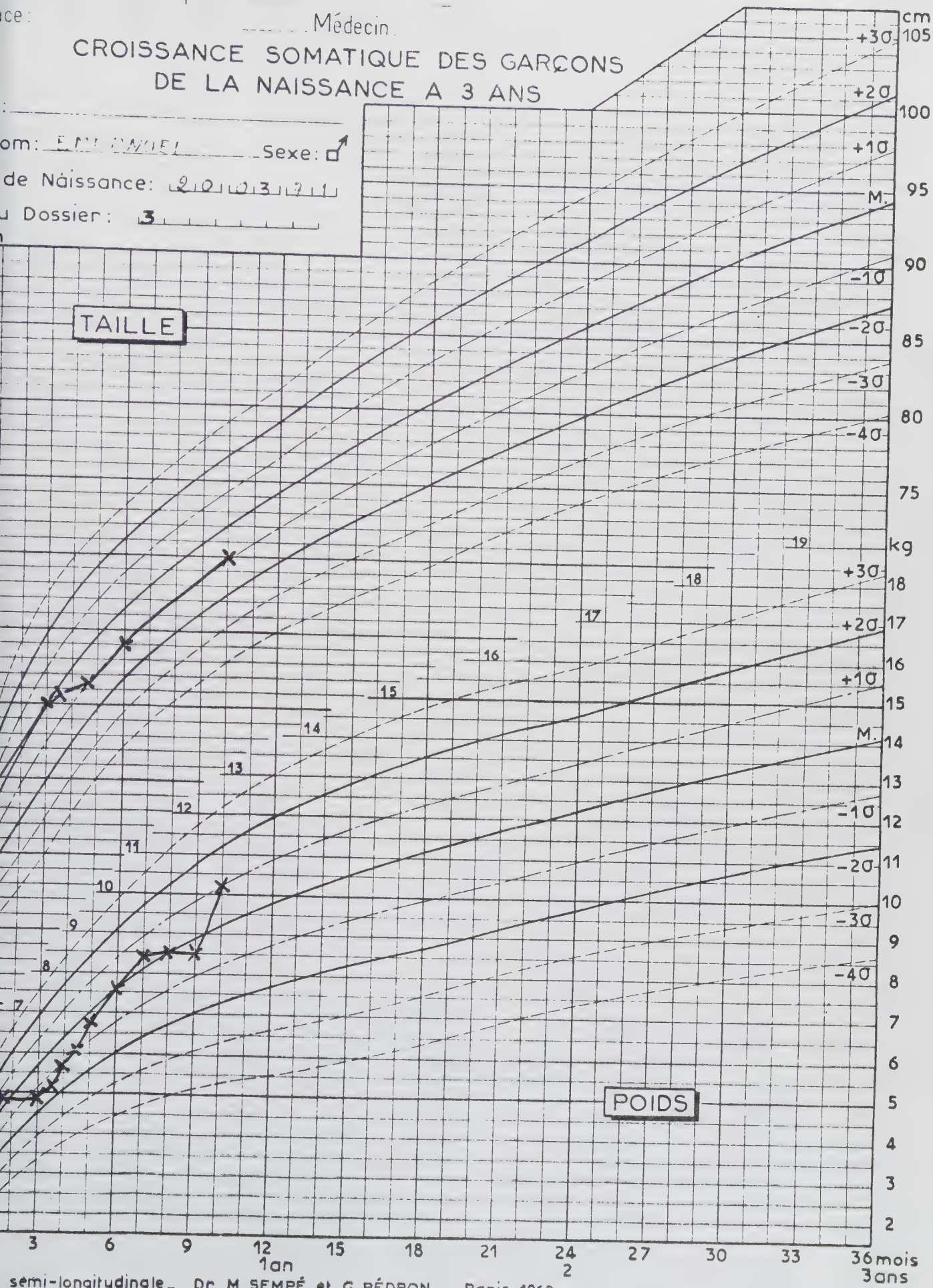
CROISSANCE SOMATIQUE DES GARÇONS DE LA NAISSANCE A 3 ANS

Nom: EMILIANI Sexe: ☒ ♂

Date de Naissance: 20/03/71

N° Dossier: 3

TAILLE



POIDS

CROISSANCE SOMATIQUE DES GARÇONS - 27 (a)

DE LA NAISSANCE A 19 ANS

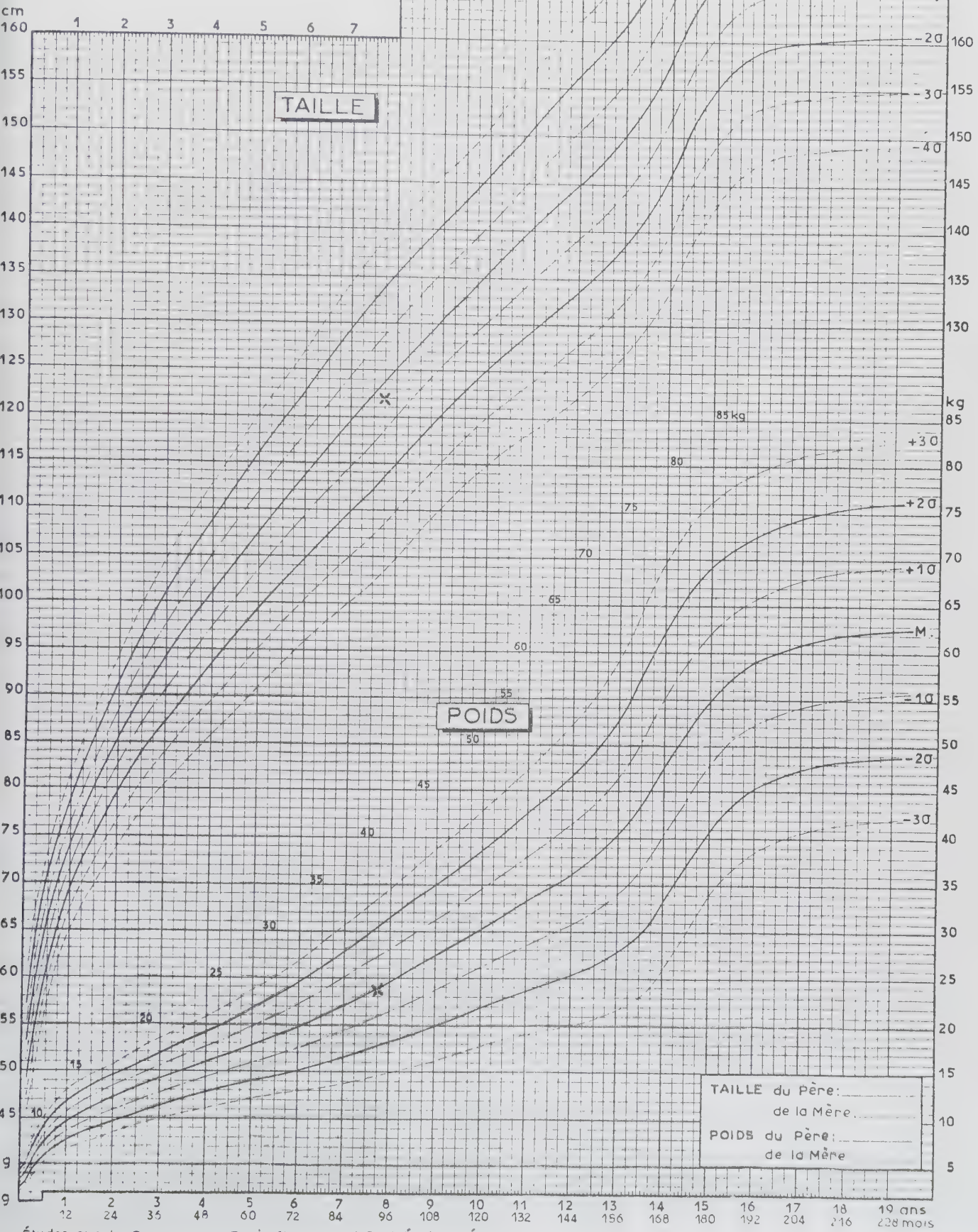
Chaque fois que la courbe franchit la verticale des années et des mi-années, il est possible de déterminer, au 1/2 cm ou à 200 g près, la valeur théorique par interpolation de la taille ou du poids à ces âges.
(voir au verso le calcul de l'accroissement annuel)

NOM: _____

Prénom: LOUIS Sexe: ♂

Date de Naissance: 1936

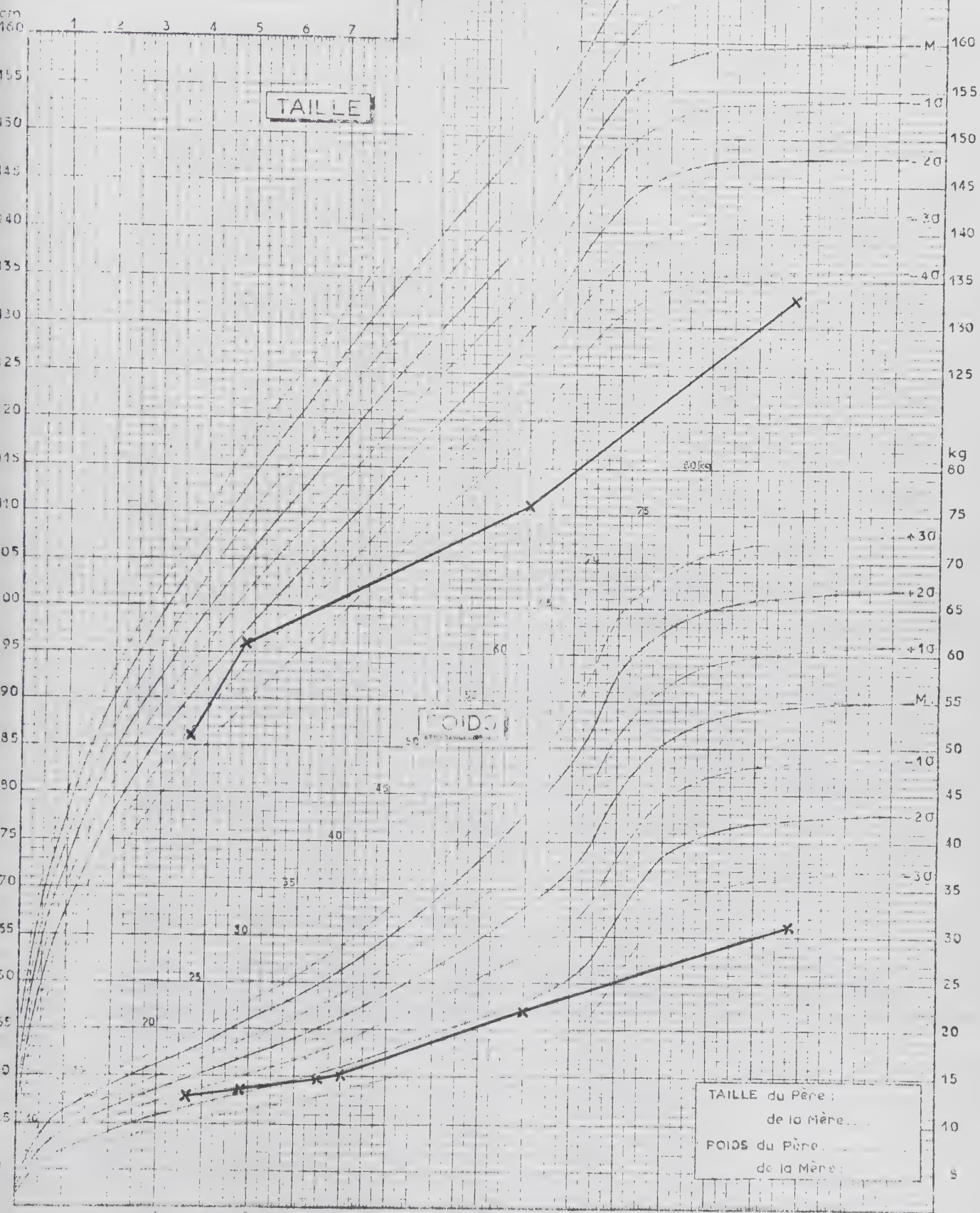
N° du Dossier: 14



CROISSANCE SOMATIQUE DES FILLES - 276 - DE LA NAISSANCE A 19 ANS

Chaque fois que la courbe franchit la verticale des années et des mois, il est possible de déterminer, au 1/2 cm ou à 200 g près, la valeur du poids par interpolation de la taille ou du poids antérieur (ou du verso le calcul de l'accroissement annuel)

NOM : CATHERINE
Prénoms : CATHERINE
Sexe : F
Date de naissance : 1970
N° du Dossier : 5



Il existe d'autre part une incurvation des deux fémurs avec coxa varra bilatérale.

Chez Valérie, il existait en fin d'évolution une ostéoporose impressionnante avec fracture tassement spontanée de D6. Mais cette enfant avait reçu une corticothérapie pendant plus de 8 mois.

c) Les complications dentaires :

On relève dans la littérature quatre grands types d'altérations dentaires : (1-2-3-24-50)

- raie hypoplasique de l'émail (5 cas)
- chlorodontie (9 cas)
- des caries multiples (10 cas)
- retard dentaire (1 cas)

Thierry et Catherine présentaient des caries multiples avec mauvaise implantation des dents.

d) Les complications infectieuses :

L'infection est fréquemment responsable de l'évolution fatale du syndrome (19)

Un grand nombre d'enfants atteints d'atrésie des VBIH ont présenté au cours de leur maladie des épisodes infectieux à répétition. (1-3-24-29). Les localisations sont relativement variées :

- septicémie : 2 cas dans notre série
Emmanuel : septicémie à perfringens en phase terminale
Valérie : état septicémique avec foyer pulmonaire et panophtalmie.

Dans la littérature, deux observations de BILQUART (14) font état de septicémies à protéus et colibacille.

TUBERG (23) et THOMASSIN (50) relatent 3 cas de septicémies à staphylocoque.

- méningites purulentes :

3 cas sont retrouvés dans la littérature (44-45-50)

- Les infections pulmonaires et ORL sont aussi très fréquentes :

Valérie a présenté des pneumopathies à répétition avec otite purulente.

THOMASSIN (50) retrouve dans la littérature 15 observations dans lesquelles une infection pulmonaire grave a précipité le décès de l'enfant ; et 9 cas d'infection pulmonaire à répétition.

- L'infection urinaire :

On retrouve plusieurs cas de pyélite et de pyélonéphrite dans les observations antérieures (44-45-50). Elles sont parfois accompagnées de malformations des voies urinaires.

Dans notre série, seule Valérie a présenté une infection urinaire à protéus.

IV) Les anomalies associées :

Certaines atésies des voies biliaires s'accompagnent de malformations viscérales, réalisant à l'extrême un véritable syndrome polymalformatif. Nous ne décrivons de ces anomalies que les plus fréquemment retrouvées dans la littérature.

a) Les malformations cardio vasculaires :

Dans 25 % des observations, il existait une anomalie de l'appareil cardio vasculaire.

Dans la série publiée en 1975 par D. ALAGILLE, 12 enfants sur 15 ont une cardiopathie. 11 d'entre eux présentent une sténose probable de l'artère pulmonaire. Le douzième avait une coarctation aortique sévère.

Dans notre série :

- Thierry : présente un souffle systolique de sténose pulmonaire confirmée au phonocardiogramme.
- Emmanuel : avait un souffle évoquant la sténose d'un gros vaisseau. Le décès précoce de l'enfant n'a pas permis son exploration.

D'autres malformations sont retrouvées dans la littérature avec une fréquence variable :

- communication inter auriculaire : 3 cas (44-50)
- communication inter ventriculaire : 3 cas (50)
- tétralogie de Fallot : 1 cas

b) Les anomalies ostéo articulaires :

Quelques observations antérieures relatent la présence d'anomalies ostéo articulaires. Les plus fréquentes sont les atteintes du rachis :

- soit hypoplasie d'une ou plusieurs vertèbres
- soit défaut de fusion des arcs antérieurs
(8 observations de D. ALAGILLE)

Dans notre série, Catherine présente un genu valgum avec hypertrophie du condyle interne. Catherine et Thierry ont une clinodactylie du 5ème doigt.

c) Le faciès :

En 1951, ~~BARRENS~~ (1) remarque que l'un de ses malades atteint d'atrésie des VBIH présente un épicanthus isolé. BILLUART, en 1961 (44) retrouve 1 cas d'obliquité antimongoloïde des fentes palpébrales. De même SMITH (47) et TUBERG (23) décrivent chez leurs malades un épicanthus, un front élevé et bombant, un occiput plat et une voûte palatine ogivale.

D. ALAGILLE (2) décrit chez ses 15 enfants un faciès caractéristique qui les fait se ressembler. Cet aspect particulier permet d'évoquer le diagnostic " au premier coup d'oeil ".

Le visage de Thierry ressemble à la description faite par cet auteur: le nez est fin et busqué avec une racine large ; les fentes palpébrales ont une obliquité antimongoloïde ; il existe un discret hypertélorisme ; l'occiput est plat, les cheveux implantés bas. On note la présence d'une crête osseuse sagittale.

L'aspect de Catherine est moins caractéristique, mais le nez fin et busqué, les doigts courts et boudinés rappellent la description de Thierry.

d) L'atrésie des voies biliaires extra hépatiques:

Elle constitue le groupe de malformations le plus fréquemment associé à l'atrésie des VBIH.

Sur les 109 observations recensées dans la littérature par THOMASSIN (50), 53 comportaient une malformation biliaire extra hépatique associée. La nature de la malformation est très variable pouvant aller de la sténose incomplète de l'un des canaux hépatiques à l'absence de toute voie biliaire extra hépatique.

e) Les autres anomalies :

D'autres anomalies viscérales sont retrouvées dans la littérature.

- D. ALAGILLE (2) suspecte chez 6 de ses malades un hypogonadisme, l'index du volume testiculaire étant bas. L'un deux, âgé de 17 ans ne montre aucun signe de puberté.

L'une de nos enfants (Catherine) présente à 17 ans une absence de pilosité axillaire et pubienne avec un développement normal des autres caractères sexuels secondaires. Par ailleurs, il existe une aménorrhée secondaire ; les règles sont apparues à l'âge de 15 ans et demi et ont persisté pendant 8 mois. Un trouble du métabolisme des androgènes sur-rénaliens est soupçonné chez cette enfant. Le dosage des 17 cétostéroïdes urinaires est légèrement inférieur à la normale (3 mg/24 H ; N / 4,2 à 11 mg/24 H). L'épreuve de stimulation par la métopyrone révèle une réponse moyenne de l'axe hypophyso surrénalien. Le dosage de la déhydroépiandrosterone n'a pu malheureusement être effectué.

- Quelques malformations génito urinaires sont retrouvées par certains auteurs : En particulier,

Hypospadias (THOMASSIN (50))

Rein en fer à cheval (SACREZ (45)) ou polykystique (SMITH (47)).

Sténose des deux uretères (BILLUART) (41)

En 1973, LUTZ et RICHNER (39) décrivent le cas de deux frères nés de parents consanguins atteints d'hypoplasie des VBIH et extra hépatiques, d'une insuffisance rénale tubulaire avec hyperamino acidurie, acidose métabolique et des malformations des pieds.

- Notons enfin que HAAS (23) décrit en 1974 un cas d'atrésie des VBIH associé à un déficit en α 1 antitrypsine de type homozygote. On ne comprend pas encore à l'heure actuelle la liaison pathogénique entre ces deux maladies.

Nous avons pour notre part observé le cas d'une enfant (Valérie SIN.) présentant un ictère rétionnel avec prurit, hépatomégalie et forte rétention cholestéro lipidique. Le diagnostic d'atrésie des voies biliaires intra hépatiques est alors évoqué ; la biopsie hépatique révélant une rareté des canaux inter lobulaires. L'enfant reçoit du QUESTRAN puis du GARDENAL . Par ailleurs, l'étude du pouvoir antitrypsique du sérum montre un déficit franc (0,72 U).

Par la suite, on assiste à une disparition spontanée de la cholostase ; le foie reste gros et la rétention lipidique modérée.

La dernière biopsie hépatique révèle des inclusions cellulaires caractéristiques d'un déficit en α I antitrypsine, le nombre de canaux inter lobulaires étant normal. S'agit-il d'une erreur d'interprétation des premières coupes histologiques ? Cette forme inhabituelle et l'observation de HAAS suggèrent cependant la possibilité d'un lien pathogénique entre les deux maladies.

Conclusion à l'étude clinique et biologique de nos malades :

La plupart de nos constatations sont en accord avec les observations de la littérature :

- les atteintes familiales ne sont pas rares
- la maladie est également répartie entre les 2 sexes
- elle débute le plus souvent dans les premiers mois de la vie par un ictère de type rétionnel prenant au cours de l'évolution un caractère intermittent.
- parfois un début tardif est noté ; les signes de rétention sont alors plus discrets ; le prurit devient fréquemment le signe majeur.
- l'hépatomégalie est constante parfois volumineuse pouvant s'accompagner au cours de l'évolution d'une splénomégalie
- cette cholostase chronique est la source de complications multiples :
 - ... Un retard staturo pondéral souvent très important.
 - ... Une carence d'absorption digestive entraînant un rachitisme , une ostéomalacie ou une ostéoporose par carence en vitamine D et en calcium.
 - ... Un syndrome hémorragique lié à une insuffisance de synthèse de la vitamine K
 - ... Des complications dentaires avec chlorodontie et raie hypoplasique de l'émail.
 - ... Des complications infectieuses qui viennent souvent précipiter l'évolution.
- dans certains cas, on observe un faciès caractéristique qui permet alors d'évoquer rapidement le diagnostic
- parmi les anomalies associées les malformations cardio vasculaires sont les plus fréquentes avec une nette prédominance pour la sténose des gros vaisseaux.

Sur le plan biologique :

- la rétention cholestéro lipidique est intense et contraste avec une rétention pigmentaire discrète
- la cholostase est souvent incomplète et l'on retrouve fréquemment du stercobilinogène dans les selles et de la bile au tubage duodéal
- la fonction hépato cellulaire est longtemps conservée jusqu'à l'apparition tardive d'une cirrhose décompensée
- aucun examen biologique n'est spécifique de l'atrésie des VBIH. Seule, l'étude de l'excrétion urinaire et fécale du rose bengale marqué permet le diagnostic d'une atrésie des VBEH éventuellement associée.

III) L'ETUDE ANATOMO PATHOLOGIQUE :

Les difficultés du diagnostic des atrésies des VBIH conduisent à pratiquer une exploration chirurgicale du foie et des voies biliaires. En effet, la ponction biopsie à l'aiguille donne des résultats dont la valeur est diversement appréciée. L'exiguité du fragment prélevé ne permet pas l'étude d'un grand nombre d'espaces portes.

L'exploration chirurgicale présente en outre l'intérêt de vérifier l'intégrité des voies biliaires extra hépatiques par l'examen direct et la cholangiographie per opératoire ; ce dont aucun examen clinique ou biologique ne permet de préjuger valablement.

Une ponction biopsie du foie a été pratiquée chez quatre de nos enfants. Les renseignements apportés ne permettent une orientation diagnostique que dans un seul cas. (Christian)

a) L'aspect macroscopique du foie et des voies biliaires :

Nous avons effectué une laparotomie exploratrice chez quatre enfants :

- tous présentaient un foie augmenté de volume.
- chez deux d'entre eux (Thierry, Emmanuel) nous avons noté :
 - ... De nombreuses anomalies de forme, constituées de scissures inter segmentaires donnant un aspect multilobulé.
 - ... Des anomalies de forme de la vésicule :
 - Thierry : vésicule bilobée
 - Emmanuel : vésicule en Y

- la vésicule et les voies biliaires extra hépatiques contenaient de la bile chez 3 enfants. Ce fait est constaté dans 44 observations de la littérature.

- chez Thierry, nous avons retrouvé une volumineuse adénopathie le long de l'artère hépatique commune. Douze observations antérieures notent la présence de telles adénopathies dont certaines ont une coloration verte. La présence de ces adénopathies est expliquée par certains auteurs (9 - 55) par la possibilité d'un reflux biliaire dans les lymphatiques en cas d'obstruction canalaire.

- notons enfin que chez nos quatre enfants, les voies biliaires extra hépatiques étaient perméables. Une diminution du calibre de la voie biliaire principale est observée chez deux d'entre eux.

b) L'aspect histologique :

L'étude histologique des fragments de tissu hépatique prélevés par biopsie chirurgicale a été réalisée chez quatre de nos malades. Valérie a fait l'objet d'une seconde biopsie après 1 an d'évolution. Nous résumons dans le tableau suivant les résultats de l'enquête histologique.

- L'architecture hépatique :

L'architecture hépatique est fréquemment conservée (Christian, Thierry, Emmanuel)(50) mais peut être modifiée par une fibrose péri et inter lobulaire (45). Parfois même, il existe une véritable cirrhose anulaire mutilante dans laquelle il est difficile de retrouver la silhouette des canaux biliaires.

Dans le cas de Valérie, nous avons constaté sur la seconde biopsie l'apparition d'une fibrose portale intense disséquant les lobules hépatiques.

Selon D. ALAGILLE (3) cette fibrose peut exister d'emblée chez certains malades et ne constitue pas une conséquence obligatoire de la cholostase.

- La cholostase :

Une cholostase intra lobulaire diffuse et irrégulièrement répartie est présente dans la majorité des cas (3-19-45). Celle ci peut être selon THOMASSIN (50) le seul signe histologique retrouvé lors des premiers prélèvements biopsiques. Son intensité est variable : minime selon MAC-MAHON (40) et SASS-KORTSAK (61) ou marquée comme le signalent DOOBS (24) et SACREZ (45). Nous l'avons trouvée d'une exceptionnelle intensité dans le cas de Christian et de répartition essentiellement centro lobulaire.

- L'absence de voies biliaires :

Le syndrome d'atrésie des voies biliaires intra hépatiques se caractérise par l'absence des canaux biliaires inter lobulaires. Son diagnostic est souvent rendu difficile par la présence d'une fibrose portale et de néo canalicules biliaires difficiles à différencier des canaux inter lobulaires. Cette absence n'est, cependant, pas toujours complète. Un grand nombre d'études histologiques révèlent la présence de canaux biliaires normaux dans quelques espaces portes

- 8 espaces portes sur 50 étudiés par DAHL-IVERSEN en 1943 (50)
- 10 % sont normaux dans une observation de SACREZ (45)
- 5 sur 500 contiennent des canaux biliaires dans l'étude de SASS-KORTSAK (61)

Depuis ces premières observations, la moitié des atrésies biliaires publiées sont incomplètes dans des proportions variables. Le nombre des canalicules biliaires inter lobulaires par rapport à celui des espaces portes va de 0 à 0,4 dans les observations de D. ALAGILLE (2).

Dans notre série :

Nos 4 enfants ont une atrésie partielle. Dans le cas de Thierry, les constatations histologiques ne nous semblent pas correspondre à la réalité clinique. Une atrésie totale nous paraît donc peu probable.

- Thierry : absence de tout canal biliaire identifiable. Mais peu d'espaces portes étudiés.
- Valérie : quelques canalicules retrouvés.
- Emmanuel : absence de canaux inter lobulaires dans la moitié des espaces portes étudiés.
- Christian : quelques canaux biliaires sont repérables

Certains auteurs ont remarqué (50-56), au niveau des canaux biliaires présents des altérations de l'épithélium dont les cellules aplaties ont un noyau pycnotique et desquamant dans la lumière tubulaire. Des coupes sériées, permettant de suivre ces canaux biliaires dans les espaces portes, ont révélé leur disparition plus ou moins rapide au cours de leur trajet. (3-50)

- Les lésions hépato cellulaires :

Les altérations cellulaires sont fréquentes dans l'atrésie des VBIH (2-4-50). Elles donnent à la coupe un aspect histologique d'hépatite avec des noyaux pycnotiques, une dégénérescence granuleuse ou vacuolaire du cytoplasme. Dans certains cas, on a retrouvé des cellules géantes plasmodiales (4-50) et une infiltration des espaces portes par des cellules mono ou polynucléées (3-4-50, notre cas n°3). Nous avons retrouvé de telles altérations cellulaires dans les observations de Thierry et d'Emmanuel.

ETUDE ANATOMO-PATHOLOGIQUE

	ASPECT du FOIE		ASPECT des V.Ø. - EXTRA-HEPATIQUE			ARCHITECTURE HEPATIQUE		CHOLOSTASE	ABSENCE des VOIES BILIAIRES INTER-LOBULAIRES	ALTERATIONS CELLULAIRES
	Augmentation de VOLUME	ANOMALIES de FORME	ANOMALIES de LA VESICULE	VOIES BILIAIRES EXTRA-HEPATIQUES	Odono-PATHIE	FIBROSE MODEREE	CIRROSE			
THIERRY	+	+	+	N	+			+	+	micro-VACUOLES. intra-cytoplasmiques
VALERIE	+			N	+	1 ^{re} Biopsie	+	+	+	
EMMANUEL	+	+	+	N				+	+	noyaux pyknotiques BALLONNISATION CARACTÉRISTIQUE CYTOMORPHIQUE
CHRISTIAN	+			CHOLESTIQUE FILIFORME MAIS PERMEABLE	+			+	+	

IV) L'EVOLUTION :

L'évolution spontanée de l'atrésie des VBIH se fait vers la constitution d'une cirrhose de décompensation plus ou moins rapide (3).

Deux tableaux évolutifs sont globalement représentés (50) : Dans certains cas, la cholostase s'intensifie progressivement sans aucune cédation; Dans les autres cas, on assiste à une alternance de poussées et de rémissions. La plupart des malades de la littérature sont décédés avant l'âge d'un an, de décompensation cirrhotique ou d'infection grave.

Trois de nos cinq enfants sont actuellement décédés :

- Valérie : à l'âge de 3 ans de décompensation cirrhotique avec septicémie.
- Emmanuel : son frère, à 1 an dans le même tableau.
- Christian : s'est éteint à 7 ans, dans les jours qui ont suivi l'intervention exploratrice ; c'est à dire 1 an après le début apparent de sa maladie.

Thierry et Catherine bénéficient au contraire d'une stabilisation clinique et biologique de leur cholostase.

On retrouve dans la littérature de nombreux cas de survie prolongée avec une nette prédominance pour les atrésies des VBIH isolées ou avec VBEH hypoplasiques mais perméables (2,3,45-50). MAC-MAHON (40) et SACREZ (45) expliquent ce fait par le caractère fréquemment incomplet de l'atrésie des canaux inter lobulaires. AMRENS (4) pense que seuls les faibles dommages subits par le parenchyme hépatique sont responsables de ces survies prolongées. Mais il reste à expliquer pourquoi le retentissement hépatique est plus modéré et plus lent à survenir que celui des atrésies des VBEH.

V) LE DIAGNOSTIC :

a) Le diagnostic positif :

Le diagnostic est évoqué devant toute cholostase chronique de l'enfant ou du nourrisson. Aucun signe clinique ou biologique n'est spécifique de cette affection et seul l'examen histologique du foie apporte la preuve de l'absence des canaux biliaires inter lobulaires. Cette absence peut cependant être difficile, voire impossible, à affirmer lorsque la fibrose modifie l'architecture hépatique.

L'idéal est alors l'étude histologique sur de larges fragments biopsiques étudiés en coupes sériées, permettant une reconstitution graphique des canaux biliaires selon la méthode de BUYSENS (12).

b) Le diagnostic différentiel :

Dans le cadre de la cholostase intra hépatique chronique les seuls diagnostics différentiels possibles sont d'ordre histologique.

- plusieurs auteurs (38-40) ont décrit ces dernières années un syndrome de cholostase intra hépatique familial associant un ictère fluctuant apparaissant dans les premiers mois de la vie, avec prurit et gros retard staturo pondéral. L'histologie révèle une stase biliaire centro lobulaire modérée et une discrète infiltration de cellules mono-nucléées. Sur toutes les biopsies, il existe une interruption canaliculaire anormale avec de nombreux thrombi biliaires. Dans plus de la moitié des cas, on note une pauvreté des canaux inter lobulaires.

L'évolution cirrhogène est précoce. Selon ces auteurs ce type de cholostase intra hépatique serait une forme plus bénigne que l'atrésie des voies biliaires intra hépatiques.

- THOMASSIN (50) retrouve dans la littérature deux groupes d'auteurs décrivant chacun une forme familiale de cholostase chronique avec anomalie des VBIH.

Le premier groupe décrit des anomalies de l'épithélium biliaire constituées d'un extrême polymorphisme cellulaire.

Dans le deuxième groupe, les auteurs rapportent des observations de cholostase chronique dans lesquels les voies biliaires intra hépatiques sont constituées de cordons pleins sans lumière visible.

Ces différentes anomalies des canaux biliaires entrent-elles dans le cadre de maladies autonomes ou sont-elles des formes de passage vers l'atrésie des VBIH ?

VI) LE TRAITEMENT :

a) traitement médical :

Différentes thérapeutiques médicales sont utilisées avec des résultats variables:

1) Les cholérétiques :

- les corticoïdes

Par leur action anti inflammatoire, ils sont faiblement cholérétiques. Mais leur efficacité est remise en doute depuis ces dernières années (3-50). En outre, une corticothérapie prolongée favorise probablement chez ces enfants déjà carencés en calcium et vitamine D, une ostéoporose et des tassements vertébraux.

Quatre de nos malades ont reçu des corticoïdes :

Chez deux d'entre eux (Emmanuel et Christian), nous n'avons noté aucune amélioration clinique ou biologique. L'ictère a disparu chez Valérie, mais un drainage biliaire externe est associé à la corticothérapie.

Le triamcinolone a eu par contre un effet bénéfique pour Catherine dont l'ictère et le prurit se sont atténués provisoirement.

- le sorbitol

Il entraîne une augmentation nette du flux biliaire.

Nous l'avons utilisé sans succès chez Emmanuel malgré l'association avec du Cortancyl.

- l'acide orotique (OROTYL)

Son pouvoir cholérétique semble important, au moins égal à celui de l'association Cortisol + Sorbitol + Déhydrocholate de soude (28). Il est souvent associé au Sorbitol avec des résultats variables (2 améliorations nettes sur 20 observations de THOMASSIN (50)). Il est contrairement aux corticoïdes dénué d'effets secondaires, ce qui permet son utilisation prolongée (28).

2) Les antiprurigineux :

- le cholestyramine (QUESTRAN, CUEMID)

Cette résine échangeuse d'ions fixe les acides biliaires dans l'intestin, empêchant ainsi leur réabsorption et favorisant leur élimination fécale (44-46) Elle ne peut agir que s'il persiste une cholérèse. De ce fait, l'association avec du sorbitol est d'un grand intérêt (44)

La cholestyramine est toujours efficace sur le prurit (3-44) mais son effet disparaît avec l'arrêt du traitement (44-50).

Trois de nos malades en ont reçu (Thierry, Valérie, Emmanuel). A chaque fois nous avons obtenu un très bon résultat sur le prurit. Par contre, nous n'avons pas noté d'amélioration de la rétention cholestéro lipidique comme certains auteurs l'ont mentionné (44-49-53).

Cette thérapeutique efficace n'est pas cependant sans inconvénients :

- la séquestration des sels biliaires accentue ou provoque une malabsorption des graisses, source de carence en vitamine K et D. Il est donc nécessaire de la corriger par l'administration parentérale de ces vitamines.

- de plus, quelle que soit sa forme (QUESTRAN ou CUEMID), la cholestyramine, de goût très désagréable, est souvent refusée par les enfants. Des douleurs abdominales avec anorexie sont notées dans certaines observations (50).

- chez certains nourrissons, ce médicament peut induire une acidose métabolique, ce qui nécessite une surveillance attentive des gaz du sang (notre cas n° 3)

- Le Phénobarbital

certaines auteurs (48) ont utilisé le Phénobarbital dans le but de réduire le prurit. Ils démontrent en effet que ce médicament provoque une diminution de la concentration de l'ensemble des sels biliaires et même de la bilirubine. Nous n'avons, pour notre part, aucune expérience de ce traitement.

b) traitement chirurgical :

Le recours à l'intervention chirurgicale reste nécessaire pour confirmer le diagnostic et tenter d'améliorer la rétention.

1) L'exploration chirurgicale et le drainage biliaire externe :

L'exploration chirurgicale permet tout d'abord l'examen direct du foie : de son volume, sa consistance, sa couleur, sa lobulation et l'aspect de ses faces. Puis de s'assurer de l'intégrité des voies biliaires extra hépatiques et de la présence ou non de bile à l'intérieur. Une cholangiographie sous pression par ponction vésiculaire objective leur perméabilité. Celle-ci permet parfois de reperméabiliser une voie biliaire extra hépatique collabée ou obstruée (5). Si le canal hépatique est perméable, on met en place dans la vésicule une sonde de type PEZZER, à bout coupé, maintenue en place par une bourse de soie fine (5-50).

Les résultats du drainage biliaire externe :

Cette intervention a été réalisée sur quatre de nos enfants. Chez deux d'entre eux (Thierry, Valérie) nous avons obtenu une quantité satisfaisante de bile (20 cc à 50 cc/jour). L'amélioration clinique a été nette mais transitoire.

Dans le cas de Thierry, les signes biologiques de rétention ont nettement régressé pendant 6 semaines.

L'analyse de la littérature révèle que le drainage biliaire externe améliore de façon transitoire les signes cliniques et biologiques de rétention dans près de la moitié des cas (3-5-50). Cette technique simple à réaliser n'est pas sans inconvénients. Le principal écueil est l'infection biliaire :

- Thierry a présenté une surinfection biliaire à staphylocoque.
- D. ALAGILLE (3) en constate 9 sur 19 enfants drainés.

D'autres complications moins fréquentes sont signalées :

- des poussées inflammatoires intra hépatiques (8 malades de D. ALAGILLE (5))
- une poussée transitoire d'ictère et de cholestase (5), comme nous avons pu le constater chez Thierry.

2) Les anastomoses biliodigestives :

L'amélioration produite par le drainage biliaire externe a conduit certains auteurs (1-5-50) à pratiquer une dérivation biliaire interne définitive. **ARRRENS** (1) en 1951 est le premier à réaliser une cholécysto-jéjunostomie. D'autres techniques, telles que la cholécysto-gastrostomie ou la cholécysto-duodénostomie ont été utilisées. Mais le risque d'angiocholite par reflux dans les voies biliaires a motivé leur abandon.

La cholécysto-jéjunostomie est utilisée couramment de nos jours (5-50). Elle consiste à anastomoser l'extrémité de la vésicule à une anse jéjunale montée en Y. Cette anse doit être suffisamment longue pour éviter le reflux dans les voies biliaires. Son intérêt réside dans le fait qu'elle réalise un shunt du sphincter d'Oddi, augmentant ainsi le gradient de pression. Contrairement au drainage biliaire externe, elle ne rompt pas le cycle entéro hépatique des sels biliaires, mais permet une amélioration de cholérèse.

Les résultats :

Deux de nos enfants ont bénéficié d'une cholécysto-jéjunostomie :

- Thierry : Nous avons noté une amélioration nette du prurit, mais une persistance de la rétention cholestéro lipidique.

Après 11 mois d'évolution, le prurit reste modéré et l'état général satisfaisant. Les signes biologiques de cholestase sont présents mais stables. L'enfant reçoit depuis son intervention 12 g de QUESTRAN.

- Valérie : En post opératoire immédiat, le prurit disparaît. Il persiste un subictère ; les lipides chutent de 23 g/l à 17 g/l et le cholestérol de 6,70 g/l à 3,30 g/l. Malheureusement, l'amélioration n'est que transitoire et l'enfant décède de décompensation cirrhotique quelques mois plus tard. Il semble que la dérivation bilio digestive permette une amélioration plus durable de la rétention. D. ALAGILLE (3) obtient une bonne stabilisation chez 5 enfants sur 7 ayant subi cette intervention. Les résultats obtenus par la thérapeutique médico-chirurgicale sont donc encourageants. Mais ils restent encore dépendants du caractère partiel ou total de l'atrésie des VBIH.

VII) L' ETIOPATHOGENIE :

De nombreuses théories pathogéniques ont été évoquées dans la littérature. Certaines s'appuient sur des faits expérimentaux. Nous les avons classées schématiquement en quatre groupes :

I) La thèse génétique :

Un certain nombre d'arguments plaident en faveur d'une origine génétique de la malformation, notamment :

- la grande fréquence des atteintes familiales
- l'association, chez plusieurs enfants d'une même famille, d'une atrésie des VBIH et d'autres malformations.

- SMITH (47) décrit un frère et une soeur porteurs de malformations multiples dont des reins polykystiques.
- LUTZ RICHNER (39) rapporte le cas de frères atteints de malformations des pieds et d'insuffisance rénale tubulaire.
- De même, l'association d'une atrésie des VBIH et d'un déficit en α I antitrypsine décrite par HASS (23) suggère une origine génétique commune.

2) L'origine embryopathique :

Les expériences de MORGAN (42) sont en faveur d'un trouble de l'embryogénèse d'origine vasculaire. Cet auteur réalise expérimentalement sur des embryons de rat un défaut de développement des canaux biliaires inter lobulaires par ligature de l'artère hépatique. Cette opération provoque chez le rat nouveau-né une nécrose hépatique.

Certains auteurs (43-52) relient la malformation à une interruption de la différenciation du système biliaire à partir des cellules hépatiques.

La thèse d'une embryopathie d'origine virale est envisageable. En effet, on sait depuis les expériences de STOKES que le virus de l'hépatite B d'inoculation est capable de franchir la barrière placentaire (48-49-50). On a décrit un certain nombre de malformations embryopathiques attribuées à ce type d'infection : cardiopathies, hydrocéphalie, fissure palatine, anencéphalie (41). Notons cependant que le virus de l'hépatite provoque habituellement la mort de l'oeuf.

3) Une foetopathie :

Plusieurs mécanismes de maladie foetale ont été évoqués :

- La destruction progressive des canaux biliaires par la sécrétion d'une bile toxique. Les expériences de FISHER et MIYAI (20) montrent que l'acide lithocholique est capable de provoquer chez l'animal une cholostase intra hépatique avec altération des canalicules biliaires. Or, LINARELLI (38) et WILLIAMS (56) ont mis en évidence la présence d'acide lithocholique dans le sang des malades atteints de cholostase intra hépatique. Partant de ces constatations BARLOW et COLL (40) envisagent la possibilité d'une destruction progressive des canaux biliaires par ce sel toxique. Le trouble du métabolisme des sels biliaires serait un défaut de sulfatation de l'acide lithocholique d'origine génétique.

- Destruction des canaux biliaires par une maladie auto immune (cité en 50)

- Destruction par le virus de l'hépatite transmise : Plusieurs arguments plaident en faveur d'une origine virale. On retrouve dans la littérature certains cas d'atrésie des VBIH et des VBEH dont la mère a présenté une hépatite ou une affection hépatique chronique.

- On note la coexistence fréquente dans une même famille d'hépatites à évolution cholostatique et d'atrésies biliaires. L'une des observations de THOMASSIN (50) en est l'illustration : une famille de quatre enfants réunit une cirrhose néo-natale, une hépatite néo-natale, une atrésie des VBIH et une atrésie des VBEH.

- D'autre part, la fréquence des lésions hépato cellulaires et de l'infiltration inflammatoire des espaces portes correspondant à l'aspect histologique de l'hépatite néo-natale constitue un argument de grande valeur (3-4).

Le rôle de l'hépatite virale dans la genèse des atrésies biliaires paraît donc probable dans certains cas. L'enquête anamnétique ne révèle cependant que quelques cas d'hépatite maternelle pendant la gestation. La fréquence des formes anictériques en fournit peut-être l'explication.

4) La destruction post natale :

HARRIS et ANDERSEN (26) ont étudié pendant plusieurs mois sept enfants auxquels ils ont pratiqué des biopsies hépatiques successives. Ils ont constaté une disparition progressive des canaux biliaires présents dans les premiers mois de la vie. Le fait est lié, selon ces auteurs à un trouble de l'élimination de la bilirubine à travers la cellule hépatique, l'atrophie étant secondaire au fonctionnement défectueux.

D. ALAGILLE (3) cite l'observation d'un enfant présentant une cholestase intra hépatique liée à une hépatite virale aigue avec disparition progressive des voies biliaires inter lobulaires et évolution inflammatoire du type hépatite active.

Il nous semble difficile de nos jours d'admettre que toutes les atrésies des VBIH puissent relever d'une Etiopathogénie commune.

La multiplicité des causes possibles, dont certaines ont été prouvées expérimentalement suggère en effet que ce syndrome soit la conséquence de mécanismes pathogéniques différents.

Seul le virus de l'hépatite virale nous semble pouvoir être mis en cause dans les quatre groupes étiologiques :

- Dans l'éventualité d'une maladie acquise après la naissance : l'origine virale de l'atrésie biliaire est parfaitement admise chez l'adulte (13-50). Chez l'enfant, plusieurs auteurs ont observé une atrésie progressive des canaux inter lobulaires manifestement liée à une hépatite virale aigue (3-31).

- Dans le cadre d'une maladie foetale ou d'une embryopathie : Là encore, le virus de l'hépatite B peut être en cause. On ne voit pas, en effet, pourquoi un virus dont le tropisme est essentiellement hépatique serait capable d'engendrer une malformation d'autres organes, sans jamais atteindre le foie. L'examen systématique des produits d'avortement des femmes atteintes d'hépatite virale dans le premier trimestre de leur grossesse permettra peut-être d'en comprendre le mécanisme.

De même, une origine génétique liée au virus de l'hépatite n'est pas sans fondement :

- soit par atteinte chromosomique directe :

Certains (STOLLER et COLLMAN cités en 41) ont avancé que le virus de l'hépatite porté par les géniteurs au moment de la formation des gamètes ou de la fécondation pourrait léser les cellules germinales et induire des anomalies chromosomiques. Cette hypothèse n'a pas été vérifiée actuellement.

- l'autre explication de ces formes génétiques rejoint l'hypothèse de BLUMBERG (cité en 48) sur la transmission verticale de l'antigène B. Une mère pourrait transmettre sur un mode Mendélien récessif, un génotype AU I/AU I qui permettrait au fœtus et à l'enfant de devenir porteur chronique et de développer une cholangiopathie atrésiante.

CONCLUSION

L'atrésie des voies biliaires intra hépatiques sans atteinte des VBEH réalise une entité encore rare dans le cadre des cholostases du nourrisson et de l'enfant.

Ses caractéristiques cliniques, biologiques et anatomo-pathologiques sont relativement monomorphes et son étiopathogénie n'est certainement pas univoque.

Cette affection, de pronostic spontanément sévère, n'est pas sans ressource thérapeutique et les quelques enfants actuellement survivants laissent espérer une stabilisation définitive de leur maladie.

- 1) AHRENS. EH ; HARRIS. RC ; MAC-MAHON. HE :

Atrésia of intra hépatic bili ducts.
PEDIATRICS 8 : n° 5 628-1951

- 2) D. ALAGILLE ; M. ODIERVE ; MD. GAUTIER ; JP. DOMMERGUES :

Hépatic ductular hypoplasia associated with characteristic
facies, vertebral malformations, retarded physical mental
and sexual developpement and cardiac murmur.
PEDIATRICS 86 : n° I 63 - 1975

- 3) D. ALAGILLE ; EC. HABIB ; N. THOMASSIN :

L'atrésie des voies biliaires intra hépatiques avec voies
biliaires extra hépatiques perméables chez l'enfant.
A propos de 25 observations.
J . P . P . 1969 - 301

- 4) D. ALAGILLE ; M. GAUTIER ; EC. HABIB ; JP. DOMMERGUES :

Les données de la biopsie hépatique pré et per opératoire
au cours des cholostases prolongées du nourisson.
Etude de 128 observations.
ARCH. FRAN. PED. 26 - 283 - 1969

- 5) D. ALAGILLE ; J. BORDE ; EC. HABIB ; N. THOMASSIN :

Tentatives chirurgicales au cours des atrésies des voies
biliaires intra hépatiques avec voies biliaires extra
hépatiques perméables.
Etude de 14 observations.
ARCH. FRAN. PED. 26 - 51 - 1969

- 6) D. ALAGILLE :

Clinical aspect of néonatal hépatitis.
AMER. J. DIS. CHILD. 123 - 1972

- 7) D. ALAGILLE ; AM. COCHARD ; LE TAN VINTH :

L'absence congénitale des voies biliaires intra hépatiques
REV. MED. CHIR. Mal du foie. 37 - 57 - 1962

- 8) G. ALBOT ; CH. NEZELOF ; J. LUNEL :

Démembrement de la cholostase intra hépatique et des
cirrroses biliaires primitives. Variétés cliniques,
biologiques et histologiques.
REV. INT. HEP. XV - 2 - 1965

9) F. ALICAN ; TA. HARDY :

Lymphatic transport of bile pigments and alkaline
phosphatase in expérimentale common duct obstructions.
SURGERY 52 - 366 - 1962

10) BALLOW ; CARMY ; MARGOLIS :

Progressive familial intra hepatic cholestasis.
PEDIATRICS 51 - n° 6 - 1973

11) J. BILLUART :

L'agénésie des voies biliaires intra hépatiques.
Le propos de 7 observations
THESE STRASBOURG 1961

12) N. BUYSENS :

La reconstitution graphique des canaux biliaires
REV. INT. HEPAT. 2 - 207 - 1965

13) J. CAROLI ; V.G. LEVY :

Introduction à l'étude des cirrhoses biliaires.
Historique. Définition.
REV. INT. HEPAT. 15 - 131 - 1965

14) E. CHABROL :

Les cirrhoses biliaires xanthomateuses ont-elles des
liens avec les hépatites à virus ?
REV. DU PRATICIEN n° 12 - 1089 - 1954

15) R. CRISMER :

L'étiologie de la cirrhose biliaire primitive.
REV. INT. HEPAT. 15 - 2 - 1965

16) B. DESBUQUOIS ; PH. TRON ; D. ALAGILLE :

Etude de l'excrétion fécale et urinaire du rose bengale
marqué par l'iode radio actif au cours des ictères du
nouveau né et du nourrisson.
ARCH. FRAN. PED. 25 - 379 - 1968

17) JP. DOMMERGUES :

L'atrésie des voies biliaires intra hépatiques avec voies
biliaires extra hépatiques chez l'enfant.
A propos de 23 observations.
ANN. MED. INT. 123 - 10 - 871 - 1972

18) D. DUPOVY ; G. REMY ; MA. SCHMAUCH ; B. ROUSSEL :

L'hépatite néo natale
MEDECINE INFANTILE 4 - 543 - 1975

19) JP. FARRIAUX ; HOLLIM ; GS. HAUSE ; P. SAINT-AUBERT :

L'agénésie des voies biliaires intra hépatiques
A propos d'une observation.
ANNALES DE PEDIATRIE 45 - 2 - 698 - 1966

20) MM. FISHER and K. MIKAI :

Lithocholic acid induced intrahepatic cholestasis
GASTROENTEROLOGY 60 - 193 - 1971

21) J. GHERARDI ; H. MAC-MAHON :

Hypoplasia of terminal bile ducts
AMER. J. DIS. CHILD 120 - 151 - 1970

22) AA. GENAES ; A. MATLARY ; K. ELGJO :

Néonatal cholestasis in alpha I antitrypsin deficient
children
ACTA PEDIATRICA SCANDINAVIA 61 - 632 - 1972

23) H. HAAS :

Alpha antitrypsin mangel kombiniert mit intra hepatischer
gallengangshypoplasie
POEDIATRIE UND POEDOLOGIE 9 - 261 - 1974

24) L. HAAS and RH. DOBBS :

Congenital absence of the intrahepatic bile ducts
ARCH. DIS. CHILD 33 - 396 - 1958

25) JA. HAMMAR :

Über die erste entstehung der nicht kapilaren intrahepatischen
gallengänge beim menschen
ZEITSCHR. ANAT. FARSCH. 5 - 59 - 1926

26) JH. HARRIS and DH. ANDERSEN :

Intrahepatic bile duct atresia
AMER. J. DIS. CHILD 100 - 171 - 1960

27) JC. HOEFFEL :

Les cirrhoses biliaires de l'enfant
MEDECINE INFANTILE 7 - 517 - 1968

28) Z. JOANNIDES ; D. ALAGILLE :

Effets de l'association de l'acide orotique et de sorbitol
sur les cholestases prolongées du nourisson.
ARCH. FRAN. PED. 23 - 964 - 1966

- 29) RC. JUBERG ; RM HOLLAND- MORITZ ; KS. HENLEY ; GONZALEZ. CF :
Familial intra hepatic cholestasis with mental and growth retardation
PEDIATRICS 38 - 819 - 1966
- 30) KOBAYASHI ; KAWAI ; UT SUMOMIYA (Tokyo) :
Bone disease in infants and children with hépatobiliary disease
ARCH. DIS. CHILD 49 - 8 - 641 - 1974
- 31) J. KUMATE ; G. GUTIEREZ ; LV. BENAVIDES ; F. BELTRAH ; AS. CUEVAS :
Ausencia de conductos biliares interlobulares
su correlation clinica en 6 casos
BOL. MED. HOSP. INFANT (Mex) 20 - 57 - 1963
- 32) F. LARBRE :
L'agénésie des canaux biliaires intra hépatiques
revue critique
PEDIATRIE 14 - 2 - 1959
- 33) M. LELONG ; D. ALAGILLE ; LE TAN VINTH :
La cholostase intra hépatique chronique du nourisson et du jeune enfant
ANNALES DE PEDIATRIE 42 - 2273 - 1960
- 34) M. LELONG ; D. ALAGILLE ; LE TAN VINTH :
Les ictères de type obstructif
17ème CONGRES DES PEDIATRES DE LANGUE FRANCAISE 349 - 1959
- 35) M. LELONG ; D. ALAGILLE ; J. COLIN ; C. GENTIL ; C. DE BAUCHEZ :
Le retentissement squelettique des affections hépatobiliaires du nourisson
REV. INT. HEPAT. 11 - 8 - 1961
- 36) VG. LEVY :
Biologie des cirrhoses biliaires primitives
REV. INT. HEPAT. 15 - 2 - 1965
- 37) M. LECORNU :
Le facteur sérique de sulfatation (somatomédine) dans les retards de croissance
ARCH.FRAN. PED. 30 - 595 - 1973
- 38) L.G LINARELLI ; CN. WILLIAMS ; MJ. PHILLIPS :
Byler's disease : fatal intrahepatic cholestasis
J. PEDIAT. 81 - 485 - 1972

39) AR. LUTZ - RICHNER ; RF. LANDOLT :

Observations familiales de malformations des voies
biliaires avec insuffisance rénale tubulaire.
HELV. PAEDIATR. ACTA. (Suisse) 28 - I - 3 - 1973

40) H.E. MAC-MAHON ; SJ. THANNHAUSER :

Congenital dysplasia of the interlobular bili ducts
with extensive skin xanthoma congenital acholangic
biliary cirrhosis
GASTROENTEROLOGY 21 - 4 - 488 - 1952

41) M. CL MARTIN :

Rôle de l'hépatite virale dans la pathologie néo natale
BORDEAUX MEDICAL 17 - 2 - 594 - 1974

42) W.W. MORGAN ; JC. ROSENKRANTZ ; RB. HILL :

Hepatic arterial interruption in the fetus
on attempt to simulate biliary atresia
JOUR. OF. PEDIA. SURG. I - 4 - 1966

43) F. MOYSON ; P. GILLET ; J. RICHARD :

Agénésie des canaux biliaires intra hépatiques
HELV. PAEDIAT. ACTA 8 - 281 - 1953

44) J. PLESSIER ; M. RAUTUREAU :

Action de la cholestyramine dans les cirrhoses biliaires
primitives
REV INT. HEPAT. 15 - 2 - 1965

45) R. SACREZ ; L. FRUHLING ; J. BILLUART ; JM. LEVY :

L'agénésie des voies biliaires intra hépatiques
Etude de 9 observations personnelles
PEDIATRIE 17 - I - 1962

46) H.L. SHARP ; JB. CREY ; JM. WHITE ; JC. KIRVIT :

Cholestyramine therapy in patients with a paucity of
intrahepatic bile ducts
J. PEDIAT. 71 - 723 - 1967

47) DW. SMITH ; JM. OPITZ ; SC. INHORN :

A syndrome of multiple developmental defects
including polykistic kidneys and intrahepatic
biliary dygenesis in two siblings
J. PEDIAT. 67 - 617 - 1965

48) A. STIEHL ; MM. THALER ; WH. ADMIRAND :

Effets of phenobarbitol on bile salt metabolism
in cholestasis due to intrahepatic bile duct hypoplasia
PEDIATRICS 51 - 6 - 1973

49) STOWENS D. :

Congenital biliary atresia
AN. OF THE N.Y. ACAD. OF SCIENCES III - 337 - 1963

50) N. THOMASSIN :

L'agénésie des voies biliaires intra hépatiques
A propos de 20 observations personnelles
THESE PARIS 1967

51) F. TOURSEL :

Les ictères rétentionnels
MEDECINE INFANTILE 7 - 1973

52) A. VARAY ; JD. RAIN :

Traitement de la cholostase intra hépatique
VIE MEDICALE 47 - 557 - 1966

53) RE. VISINTINE ; GD. MICHAELS ; G. FUKUYAMA ; J. CONKLIN :

Xanthomatous biliary cirrhosis with cholestyramine
a bile acid absorbing resin
THE LANCET I2 - 341 - 1961

54) GH. WATSON ; V. MILLER :

Arteriohepatic dysplasia familial pulmonary stenosis
with neonatal liver disease
ARCH. OF DISEA. CHILD. 48 - 459 - 1973

55) LF. WILLIAMS ; JA. DOOLING :

Thoracic duct oesophagus anastomosis for relief of
congenital biliary atresia
SURG. FORUM. CLINICAL CONGRESS I4 - 189 - 1963

56) CN. WILLIAMS ; R. KAYER ; L. BAKER ; R. HURWITZ :

Progressive familial cholestasis cirrhosis and
bile acid metabolism
J. PEDIAT. 81 - 493 - 1972

57) W.E. WHITE ; JS. WELSH ; DC. DARROW ; TH.M. HOLDER :

Pediatric application of radioiodine (I I3I)
rose bengale method in intra hepatic and biliary
system disease
PEDIATRICS 239 - 1963

58) P. ZAMET :

Les lipoprotéines sériques de la cholostase chez
l'enfant. Avec une référence particulière au syndrome
de MAC-MAHON
THESE PARIS 1968

59) P. ZAMET ; B. MAITROT :

Lipoprotéines sériques et atrésie des voies biliaires
intra hépatiques chez l'enfant
ARCH. FRANC. PEDIAT. 28 - 7II - 1971

60) PM. ZELTER ; RC. NEERHOUT :

Differentiation between neonatal hepatitis and biliary
atresia by measuring serum alpha fetoprotein
THE LANCET 1974 - 373

61) A. SASS-KORTSAK ; BOWDEN. DH :

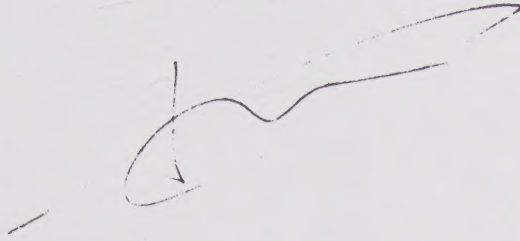
Congenital intrahepatic biliary atresia
PEDIATRICS 17 - 338 - 1956

62) J.C. HOEFFEL :

Les malformations congénitales des voies biliaires
G.M. de France 77 - 12 - 1970

"Par délibération de son conseil en date du 10 novembre 1972, l'Université n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ou mémoires. Ces opinions doivent être considérées comme propres à leurs auteurs".

VU, le Président de Thèse,

A handwritten signature in dark ink, consisting of a series of loops and a long horizontal stroke extending to the right.

VU, le Doyen de la Faculté,

VU et permis d'imprimer
en référence à la délibération
du conseil d'Université en
date du 14 décembre 1973

Le Président de l'Université de CAEN,

